



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2020

---

**La legge sulla registrazione delle malattie tumorali in vigore da gennaio 2020  
- risposte alle domande più frequenti delle persone soggette all'obbligo di  
notifica**

Feller, Anita ; Wagner, Ulrich

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-195525>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Feller, Anita; Wagner, Ulrich (2020). La legge sulla registrazione delle malattie tumorali in vigore da gennaio 2020 - risposte alle domande più frequenti delle persone soggette all'obbligo di notifica. Schweizer Krebs-Bulletin = Bulletin Suisse du Cancer, 40(4):352-358.



Dezember 2020

04

Erscheint vierteljährlich  
Jahrgang 40

**SCHWEIZER  
KREBSBULLETIN  
BULLETIN SUISSE  
DU CANCER**

Swiss Cancer Research:  
University of Fribourg  
P. 324-330

**Schwerpunkt:  
Lymphome**



**Editorial**

- 279 The complexities of lymphoma  
*E. Zucca*

**Pressespiegel**

- 281-286 Cancer in the media

**Krebs-Politik beleuchtet**

- 289 Kostendämpfungsprogramm mit tiefgreifenden Auswirkungen  
*F. Lenz*

**Nationale Strategie gegen Krebs**

- 291-294 «Der Patient wird zum Aktient»  
Interview mit Marc Schlaeppli  
*P. Ackermann*

**Kontroverses Thema – Will CAR-T cell therapy replace allo-SCT?**

- 296-299 CAR-T cell therapy of lymphoma: where do we stand?  
CAR-T will replace allo-SCT – PRO  
*U. Novak*
- 300-302 CAR-T won't replace allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – CONTRA  
*G. Stüssi*

**Schwerpunktthema: Lymphome**

- 305-308 Molecular Diagnosis for DLBCL:  
Are We Already Beyond the WHO-Classification?  
*S. Dirnhofer, T. Menter & A. Tzankov*
- 309-313 Refined Prognostic Utility of the PET Scans in DLBCL:  
Post-Hoc Analysis of the SAKK 38/07 Study  
*L. Ceriani*
- 314-319 Stem Cell Transplantation in PTCLs:  
Who, When and How?  
*T. Skrypets, S. Luminari*

**Spezialartikel**

- 320-323 Breast Cancer Cooperation in Kyrgyzstan: utopia of reality?  
The SILK project (Setting up digital mammography, breast services Improvements and Learning bridges in Kyrgyzstan)  
*O. Pagani, M. Del Grande, F. Peccatori, C. de Wolf, G. Pruneri, L. Mattei, A. Ricchetti, S. Presilla, T. Sabyrbekova, N. Bakirova, D. Abdylidav, T. Abdylidav, I. Aliev, R. Aralbaev, S. Naizabekova, B. Shaimurzaeva, O. Shimkina, R. Marti, F. Cavalli*

**Swiss Cancer Research: University of Fribourg**

- 324-330 Unraveling tumor-host interactions for new diagnostic and therapeutic opportunities  
*C. Rüegg and the members of the ETO laboratory*

**SAKK Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung**

- 333 GU Cancer Forum
- 333 SAKK Training Course for CRC's and CTN's
- 333 SAKK Translational Urogenital Cancer Network Meeting
- 333 Astellas/SAKK Translational Urogenital Cancer Network Meeting Award 2021

- 334 SAKK Semi-Annual Meeting
- 334 SAKK Post AACR
- 334 1<sup>st</sup> Swiss SMASH
- 335 Young Oncology Academy 2021

**KLS Krebsliga Schweiz**

- 336-338 Kommunikation zwischen Krebsbetroffenen und Angehörigen: eine Literaturanalyse  
*K. Mosler, V. Biehl, J. Haslbeck*
- 339 What is a fair price?
- 340 Fort- und Weiterbildungen der Krebsliga Schweiz  
Formation continue de la Ligue suisse contre le cancer

**KFS Krebsforschung Schweiz**

- 341 Eingabe von Forschungs- und Stipendiengesuchen  
Dépôt des demandes de subsides et de bourses

**SPOG Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe**

- 342-344 Erfolgreicher Einsatz von Spitalclowns in der Kinderonkologie  
*J.-P. Bourquin und G. Boegli*

**SGPO Schweizerische Gesellschaft für Psychoonkologie**

- 348-351 Psychoonkologische Aspekte in der Begleitung von LymphompatientInnen  
*S. Mamié, E. Greiner-Mai*

**NICER National Institute for Cancer Epidemiology and Registration**

- 352-358 La legge sulla registrazione delle malattie tumorali in vigore da gennaio 2020 – Risposte alle domande più frequenti delle persone soggette all'obbligo di notifica  
*A. Feller, U. Wagner*

**OPS Onkologiepflege Schweiz**

- 360-364 Veränderungen im Anal- und Genitalbereich unter Onkologikatherapie  
*C. Kern Fürer*
- 365 2020/2021: Bildungsangebote + Netzwerke  
Formations continues

**Cooperative Groups**

- 367 IELSG Clinical Trials with Open Accrual in Switzerland  
*E. Zucca*

**Der seltene Fall**

- 368-370 Late relapse in Hodgkin lymphoma  
*N.C. Azinwi and A.A. Moccia*

**Autorenhinweise & Agenda****Schwerpunktthema Ausgabe Nr. 1/2021: Colorectal Cancer**

Eingabetermine 2021 → Nr. 1/2021: 11. Januar – Nr. 2/2021: 1. März – Nr. 3/2021: 12. Juli – Nr. 4/2021: 6. September  
Erscheinungsdaten 2021 → Nr. 1/2021: Mitte März – Nr. 2/2021: 5. Mai – Nr. 3/2021: Mitte September – Nr. 4/2021: Mitte November

## The complexities of lymphoma

This is a moment of important breakthroughs in the study of malignant lymphomas, marked by enormous progress in basic, translational and clinical research. Engineered T-cell treatments and other immunotherapies, along with targeted therapies are just a few of the important advances that have recently defined the progress in the clinical field.

In basic science, the rapid proliferation of powerful techniques such as next generation sequencing and gene editing based on CRISPR-Cas9 has contributed to a greater understanding of the tumor microenvironment and the genetic and epigenetic mechanisms that can induce lymphoma formation or promote lymphoma growth.

Hopefully, this recently available knowledge will promote advances also in therapy, specifically with the development of a new generation of better-tolerated targeted drugs, which may be more easily combined into effective chemotherapy-free regimens.

These encouraging advances are promising not only for lymphoma research, but also for other cancers. Historically, research on lymphomas (and leukemias) has been at the forefront of understanding the biology of cancer in general and developing new treatments, from the birth of polychemotherapy in the 1960s to the registration of the first monoclonal antibody (rituximab) two decades ago. A most recent example, which is nowadays raising much enthusiasm, is the development of chimeric antigen receptor (CAR)-T cell treatments targeting CD19 in B-cell tumors. Although technical difficulties have so far prevented their use in solid tumors, the expansion of the use of CAR-T cell therapies to other malignant tumors is becoming a crucial area of clinical research.

The main challenge in adopting CAR-T cell-based therapies is related to the fact that they are expensive and time-consuming, having to be created individually for each patient. This difficulty has contributed to the recently renewed interest in the development of bispecific antibodies, which may be less expensive and potentially more widely applied. It remains to be seen whether the latter are able to replace or supplement CAR-T cell therapies. Moreover, ongoing research in the CAR-T cells field is also dedicated to improving efficacy and safety. Techniques to improve clinical efficiency comprise the use of different targets and methods to achieve response prolongation and relapse prevention. The use of NK CAR cells, currently under study, is also very promising.

This issue of the Bulletin aims at exploring some of the new developments in the field of malignant lymphomas. The current controversy about the current and future use of CAR-T based therapies is addressed by the debate between Urban Novak and Georg Stüssi. The molecular redefinition of the thus far most common non-Hodgkin's lymphoma type, namely the diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified, is developed in the contribution of Alexander Tzankov (et al.). Luca Ceriani then summarizes the results of a post-hoc analysis of the SAKK 38/07 study that opens interesting perspectives on the possible use of quantitative parameters of PET/CT to guide the choice of treatments in DLBCL. Finally yet importantly, Tetiana Skrypets and Stefano Luminari address the issue of autologous transplantation in the first-line treatment of T-cell lymphomas, a group of rare diseases where the lack of controlled clinical trials is translated in the difficulty to make evidence-based therapeutic choices.

I hope that the readers will enjoy these contributions and that the recent acquisitions in this complex field will stimulate researchers to integrate in the design of innovative clinical studies the hypotheses generated by basic and translational research.

*Prof. Dr. med. Emanuele Zucca  
Deputy-Head Medical Oncology Clinic  
USI - Università della Svizzera Italiana  
IOSI - Oncology Institute of Southern Switzerland  
Ospedale Regionale Bellinzona e Valli  
CH-6500 Bellinzona  
emanuele.zucca@eoc.ch*

**Redaktion**

Prof. Dr. Franco Cavalli, Koordination: Sabina Briner  
Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI), Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli, 6501 Bellinzona  
Tel. 091 811 82 30, Fax 091 811 80 56, [sabina.briner@sakk.ch](mailto:sabina.briner@sakk.ch)

**SAKK**

Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung / Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer  
Verantwortlich: Flurina Hoffmann, SAKK, Effingerstrasse 33, 3008 Bern  
Tel. 031 508 41 80, Fax 031 508 41 42, [flurina.hoffmann@sakk.ch](mailto:flurina.hoffmann@sakk.ch)

**NICER**

Nationales Institut für Krebs Epidemiologie und -registrierung / Institut National pour l'Epidémiologie et l'Enregistrement du Cancer  
Direktor: Dr. Ulrich Wagner, Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER)  
c/o Universität Zürich, Hirschengraben 82, 8001 Zürich, Tel. 044 634 53 74, Fax 044 634 54 44, [contact@nicer.org](mailto:contact@nicer.org)

**SPOG**

Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe / Groupe d'Oncologie Pédiatrique Suisse  
Präsidentin: Dr. med. Katrin Scheinemann, Kantonsspital Aarau, Klinik für Kinder und Jugendliche, 5001 Aarau  
Tel. 062 838 49 13, Fax 062 838 49 93, [katrin.scheinemann@ksa.ch](mailto:katrin.scheinemann@ksa.ch)

**KLS**

Krebsliga Schweiz / Ligue suisse contre le cancer  
Verantwortlich: Stefanie de Borja, KLS, Effingerstrasse 40, Postfach 8219, 3001 Bern  
Tel. 031 389 93 31, Fax 031 389 91 62, [media@krebssliga.ch](mailto:media@krebssliga.ch)

**KFS**

Stiftung Krebsforschung Schweiz / Fondation Recherche suisse contre le cancer  
Verantwortlich: Dr. Rolf Marti, KFS, Effingerstrasse 40, Postfach 7021, 3001 Bern  
Tel. 031 389 91 45, Fax 031 389 91 62, [rolf.marti@krebssforschung.ch](mailto:rolf.marti@krebssforschung.ch)

**ISREC / EPFL**

Institut Suisse de Recherche Expérimentale sur le Cancer / École Polytechnique Fédérale de Lausanne  
Responsable: Prof. Dr. Douglas Hanahan, ISREC-EPFL, Bâtiment SV, Station 19, 1015 Lausanne  
Tel. 021 693 06 57, Fax 021 693 06 60, [db@epfl.ch](mailto:db@epfl.ch)

**SASRO**

Scientific Association of Swiss Radiation Oncology  
President: Prof. Dr. med. Jean Bourhis, Service de Radio-Oncologie, Département d'Oncologie, Bureau BH10/918, Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne  
Tel. 021 314 46 66, Fax 021 314 46 01, [jean.bourhis@chuv.ch](mailto:jean.bourhis@chuv.ch)

**Oncoreha.ch**

c/o Krebsliga Schweiz, Effingerstrasse 40, 3001 Bern, [info@oncoreha.ch](mailto:info@oncoreha.ch)  
Co-Präsidenten: Med. pract. Peter Lermen, Verantwortlicher Internistisch-onkologische und Muskuloskelettale Rehabilitation, Berner Klinik Montana, Tel. 027 485 58 77, [peter.lermen@bernerklinik.ch](mailto:peter.lermen@bernerklinik.ch); PD Dr. Florian Strasser, Chefärzt Integrierte Onkologische Rehabilitation und Cancer Fatigue Clinic, Klinik Gais, Tel. 071 791 67 80, [f.strasser@klinik-gais.ch](mailto:f.strasser@klinik-gais.ch)

**OPS**

Onkologiepflege Schweiz / Soins en Oncologie Suisse  
Verantwortlich: Irène Bachmann-Mettler, Geschäftsstelle Onkologiepflege Schweiz, Hirstigstrasse 13, 8451 Kleinandelfingen  
Tel. 052 301 21 89, Fax 052 317 39 80, [info@onkologiepflege.ch](mailto:info@onkologiepflege.ch), [www.onkologiepflege.ch](http://www.onkologiepflege.ch)

**SGPO**

Schweizerische Gesellschaft für Psychoonkologie / Société Suisse de Psycho-Oncologie  
Sekretariat SGPO, c/o Krebsliga Schweiz, Effingerstrasse 40, Postfach 8219, 3001 Bern  
Tel. 031 389 91 30, Fax 031 389 91 60, [kontakt@psycho-onkologie.ch](mailto:kontakt@psycho-onkologie.ch)

**SGMO**

Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie / Société Suisse d'Oncologie Médicale  
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Markus Borner, SGMO, c/o Pro Medicus GmbH, Bahnhofplatz 4, 8001 Zürich  
Tel. 043 266 99 17, Fax 043 266 99 18, [sgmo@promedicus.ch](mailto:sgmo@promedicus.ch)

**SGPath**

Schweizerische Gesellschaft für Pathologie / Société Suisse de Pathologie  
Verantwortlich: Prof. Dr. Rupert Langer, Institut für Pathologie, Universität Bern, Murtenstrasse 31, 3010 Bern  
Tel. 031 632 32 47, [rupert.langer@pathology.unibe.ch](mailto:rupert.langer@pathology.unibe.ch)

**Folgende Firmen sind Mitglieder des SAKK Industriepools:****PLATIN**

AstraZeneca AG  
Bristol-Myers Squibb  
Celgene | A Bristol-Myers Squibb Company  
Eli Lilly (Suisse) SA  
Incyte Biosciences Austria GmbH  
Myriad Genetics GmbH  
Pierre Fabre Pharma AG  
Roche Pharma (Schweiz) AG  
Takeda Pharma AG

**GOLD**

AbbVie AG  
Amgen Switzerland AG  
Astellas Pharma AG  
Bayer (Schweiz) AG  
Daiichi Sankyo (Schweiz) AG  
Exact Sciences Intl Sàrl  
Gilead Sciences Switzerland Sàrl  
GlaxoSmithKline AG  
IPSEN PHARMA GmbH

Janssen-Cilag AG  
Merck (Schweiz) AG  
MSD Merck Sharp & Dohme AG  
Mylan Pharma GmbH  
Novartis Pharma (Schweiz) AG  
Pfizer AG  
PharmaMar AG  
Sandoz Pharmaceuticals AG  
sanofi-aventis (schweiz) ag/Sanofi-Genzyme  
Servier (Suisse) S.A.  
Vifor AG

## Mehr Gelder für Prämienverbilligung

### Gegenvorschläge zu Initiativen

Der Bundesrat lehnt zwar das von der SP geforderte Prämienziele ab, nimmt aber stattdessen die Kantone in die Pflicht. Ob die Corona-Pandemie zu höheren Krankenkassenprämien führt, ist zurzeit noch unklar. Möglicherweise werden aber wegen der steigenden Arbeitslosigkeit künftig noch mehr Versicherte Mühe haben, ihre Prämien zu bezahlen. SP und CVP wollen mit Volksinitiativen die Prämienbelastung der Versicherten begrenzen. Zu beiden Volksbegehren hat der Bundesrat am Mittwoch einen indirekten Gegenvorschlag beschlossen.

Der Gegenvorschlag zur SP-Prämieninitiative kommt eher überraschend. Auch die Initianten selbst rechneten nicht damit, dass Gesundheitsminister Alain Berset im Gremium eine Mehrheit findet. Mit dem Resultat sind SP und Gewerkschaften aber unzufrieden. Die Initiative verlangt, dass kein Haushalt mehr als 10 Prozent des Einkommens für die Prämien aufwenden muss. Dazu müsste die Prämienverbilligung um jährlich 3,2 bis 4 Milliarden Franken aufgestockt werden, wobei der Bund mit zusätzlichen 2,4 bis 3 Milliarden die Hauptlast tragen müsste. Bis zur Einführung des Prämienzieles im Jahr 2025 rechnet der Bundesrat sogar mit insgesamt 6 Milliarden Zusatzkosten.

### Sparkantone im Visier

Der Bundesrat nimmt nun mit seinem Gegenvorschlag nur die Kantone in die Pflicht. Sie sollen jährlich rund 800 Millionen Franken zusätzlich bezahlen. Er begründet dies damit, dass die Kantone ihren Anteil an den individuellen Prämienverbilligungen in den letzten Jahren laufend reduziert haben. Da jedoch die Kantone grossen Einfluss auf die Gesundheitskosten hätten, müssten sie mehr zur Entlastung der Prämienzahler beisteuern. 2010 trugen die Kantone noch die Hälfte der Prämienbeiträge an die Versicherten, mittlerweile liegt der Kantonsanteil nur noch bei 42 Prozent oder rund 2 Milliarden. Der Bundesanteil ist hingegen gesetzlich festgelegt auf 7,5 Prozent der Brutokosten der Grundversicherung, was zurzeit rund 3 Milliarden Franken entspricht. Künftig sollen die Kantonsbeiträge von zwei Faktoren abhängen: von den kantonalen Gesundheitskosten und der Prämienbelastung der Haushalte im Verhältnis zum verfügbaren Einkommen. Damit würden jene Kantone wieder stärker in die Pflicht genommen, die in den letzten Jahren trotz hoher Prämienbelastung bei der Verbilligung gespart haben. Zu diesen Kantonen gehört insbesondere der Kanton Bern, der 2018

gerade noch 12 Prozent der gesamten individuellen Prämienverbilligung übernahm und den Rest mit Bundesgeldern finanzierte.

Die Konferenz der kantonalen Gesundheitsdirektoren wollte zum Gegenvorschlag noch keine Stellung nehmen. Da die Kantone sehr unterschiedlich davon betroffen seien, bestehe grosser Absprachebedarf. SP und Gewerkschaften begrüßen es zwar, wenn die Kantone vom Bund zu einem höheren Anteil verpflichtet werden. Dennoch hält SP-Vizepräsidentin Barbara Gysi den Gegenvorschlag für eine «Trickserei». Solange keine fixe Belastungsgrenze für die Versicherten festgelegt werde, blieben die hohen Prämien ein Riesenproblem. Zudem sei absehbar, dass die Kantone die zusätzlichen 800 Millionen einfach an anderen Orten wegsparen würden, etwa bei der Bildung und der Kinderbetreuung.

Pierre-Yves Maillard, Präsident des Schweizerischen Gewerkschaftsbundes, befürchtet, dass die Kantone massiven Widerstand leisten werden und darauf setzen, dass der Ständerat den Gegenvorschlag verhindert. Gegenwehr erwartet Maillard insbesondere von jenen Kantonen der Deutschschweiz, die in den letzten Jahren bei der Prämienverbilligung gespart haben. Der Widerstand der Kantone ist für Maillard ein wichtiger Grund, warum der Bund die Hauptlast für die Prämienentlastung übernehmen muss, wie dies die SP-Initiative verlangt.

### Kostenbremse zu starr

Der Bundesrat lehnt die SP-Initiative nicht nur wegen der hohen Kosten für die Bundeskasse ab. Die Prämieninitiative biete keine Anreize, um gegen die Kostensteigerung vorzugehen. Hier setzt die Kostenbremse der CVP an. Diese Initiative verlangt, dass bei einem übermässigen Kostenanstieg der Bund und die Kantone Gegensteuer geben müssen. Der Bundesrat ist mit dem Ziel der CVP einverstanden, hält aber den vorgeschlagenen Mechanismus für zu starr. Die CVP will die zulässige Kostensteigerung von der Entwicklung der Löhne abhängig machen. Sobald der Kostenanstieg mehr als ein Fünftel über der Nominallohnsteigerung liegt, müssen Bund und Kantone die Bremse ziehen.

Der Bundesrat hält eine mildere Variante für zielführender. Bund und Kantone sollen jährlich vorgeben, wie stark die Kosten in den einzelnen Bereichen wachsen dürfen. Die medizinischen Leistungserbringer und die Krankenversicherer sollen korrigierend eingreifen, wenn das Ziel verfehlt wird. Für die CVP ist der Gegenvorschlag des Bundesrates ein Schritt in die richtige Richtung. Die Partei befürchtet allerdings, dass die Zielvorgaben im Parlament verwässert und deren Einführung verzögert werden.

## Mehr Lohn statt nur Applaus

*Die Pandemie verschaffte dem Gesundheitspersonal viel Lob.*

Nun fordern linke Parteien auch bessere Arbeitsbedingungen. Bürgerliche sehen Reformbedarf eher bei der Ausbildung. Auf dem Höhepunkt der Pandemie standen die Angestellten des Gesundheitswesens plötzlich im Mittelpunkt. Für ihren Einsatz an vorderster Front spendete ihnen Mitte März die Schweiz Applaus. Der symbolischen Wertschätzung sollen nun auch Taten folgen.

So sehen es zumindest Berufsverbände, Gewerkschaften und linke Parteien. Sie nutzen die Corona-bedingte Aufmerksamkeit, um ihren bisherigen Forderungen nach mehr Lohn und Personal im Gesundheitssektor neuen Schwung zu verleihen. Während auf Bundesebene für die Pflegeinitiative geworben wird, setzen sich Grüne und SP im bernischen Grossen Rat für bessere Arbeitsbedingungen des mehrheitlich weiblichen Gesundheitspersonals ein.

Laut dem Lohnrechner des Schweizerischen Gewerkschaftsbunds bestehen erhebliche Lohndifferenzen zu anderen Berufen, die nicht erklärbar sind. So verdient eine Fachfrau Gesundheit (Fage) heute im Kanton Bern nach dreijähriger Ausbildung rund 4600 Franken pro Monat. Zum Vergleich: Ein Elektriker auf dem Bau verdient nach seiner Lehre monatlich fast 1000 Franken mehr.

Mehr Lohn erhalten die diplomierten Pflegefachfrauen. Dazu müssen sie aber zusätzlich eine dreijährige tertiäre Ausbildung an einer Höheren Fachschule oder einer Fachhochschule absolvieren. Laut Lohnrechner.ch erhalten sie nach ihrer Ausbildung rund 5800 Franken im Monat.

### Viele steigen aus

«Applaus allein reicht nicht», sagt Gewerkschaftssekretärin Meret Schindler. Für die diplomierte Pflegefachfrau und SP-Grossrätin war die Situation in der Pflege schon vor Corona schwierig. Der Beweis ist für sie die hohe Fluktuation: «Nach 14 Jahren steigt die Hälfte des Personals aus. Da läuft doch etwas falsch.» Nur durch «anständige Löhne und allgemein bessere Arbeitsbedingungen» könnten genügend Personen für den Pflegebereich gewonnen und auch im Beruf gehalten werden. Nun glaubt Schindler an einen Corona-Effekt: «Die Pflege wurde durch die Krise politisiert.»

«Es haben alle applaudiert und gesagt, wie wichtig die Arbeit der Pflegenden ist», sagt auch Grossrätin Natalie Imboden (Grüne). Nun werde sich zeigen, ob es bei dieser «rein symbolischen Wertschätzung» bleibe oder ob auch der politische Wille da sei, die Arbeitsbedingungen der Pflegenden tatsächlich zu verbessern.

Tages Anzeiger, 22. Mai 2020



Imboden fordert in einer Motion im Grossen Rat einen Corona-Bonus und ein Massnahmenpaket für bessere Löhne und Arbeitsbedingungen.

## Fehlende Lohntransparenz

Am liebsten wäre den Linken sowieso eine Kursänderung im Gesundheitswesen. So forderte vor kurzem die SP etwa «längerfristig eine Abkehr von der Ökonomisierung im Gesundheitswesen». Im bürgerlich dominierten Kantonsparlament dürften sie damit einen schweren Stand haben.

«Bislang hat sich eine Mehrheit im Grossen Rat stets einer Debatte über Löhne in der Pflege verweigert», kritisiert Imboden. Dass kaum übersichtliche und vergleichbare Informationen zugänglich sind, erschwert die Diskussion zusätzlich. «Informationen zu den Löhnen – etwa in der Alterspflege – muss man mit Mühe und Not zusammenkratzen», sagt Imboden. Die Regierung solle nun endlich für eine solide Faktenlage sorgen. «Bei den Lehrerinnen und Lehrern hat man das schliesslich auch geschafft.»

Doch Imbodens Vergleich mit der Lehrerschaft hinkt. Denn im Gegensatz zum Bildungswesen funktioniert das Gesundheitswesen, insbesondere die Altenpflege und die Spitex, heute nach marktwirtschaftlichen Kriterien. Die im Wettbewerb zueinander stehenden Firmen haben kein Interesse daran, das Gehalt ihrer Angestellten an die grosse Glocke zu hängen.

«Mich nervt, dass die Linken nun Covid politisch für ihre Anliegen ausschachten», entgegnet Hans-Peter Kohler, FDP-Grossrat und Präsident der Gesundheitskommission. Natürlich habe das Personal im Notfall und in der Intensivstation viel geleistet. «Doch die Mehrheit der Pflegeangestellten, insbesondere in den chirurgischen Bereichen, hatte ja gerade wegen Corona nichts zu tun und musste zu Hause bleiben.»

Auch dass eine ausgebildete Krankenpflegerin im Spital 1000 Franken weniger verdient als ein Elektriker auf dem Bau, ist für Kohler, selbst Arzt, kein Grund zum Handeln. Im Gesundheitswesen würden die Löhne schneller steigen als auf dem Bau, sagt er. Und bei den Angestellten mit einer höheren Ausbildung sei auch der Lohn höher.

Eine Ursache für die hohe Fluktuation im Gesundheitswesen sieht Kohler in der Ausbildung. Der Pflegeberuf sei «verakademisiert», kritisiert er. «Es braucht keine akademische Pflege.» Dadurch würden nur Erwartungen geweckt, welche am Krankenbett nicht zuträfen, sagt Kohler.

Gesundheitsökonom Willy Oggier sieht die hiesige Ausbildung der Pflegenden ebenfalls kritisch. «Statt den Bedarf sorgfältig abzuklären, hat man jahrelang am Markt vorbeiproduziert», so der Unternehmensberater im Interview.

Der Bund, 25. Mai 2020

## Wie weiter mit der Spitalfinanzierung?

*Die Corona-Krise sollte zu einem Umdenken führen: Eine Eindämmung des Kostenwachstums ohne Qualitätsverluste kann nicht durch noch mehr finanziellen Druck auf die Spitäler erreicht werden.*

Die Covid-19-Krise stellt unser Gesundheitswesen und insbesondere die Spitäler ins Zentrum der Aufmerksamkeit. Sie zeigt uns, wie viel der Gesellschaft ein gutes und funktionierendes Gesundheitswesen wert ist und dass die Schweiz über ein solches verfügt; der Applaus der Bevölkerung für den Einsatz der Gesundheitsfachpersonen war deutlich. Diese Zeichen waren und sind wichtig und wurden wahrgenommen. Allein, die Frage stellt sich, wieso diese Wertschätzung in normalen Zeiten so wenig spürbar ist.

Aus unzähligen Gesprächen mit Gesundheitspersonal unterschiedlichster Fachrichtungen und Funktionen ziehe ich inzwischen eine eher pessimistische Bilanz. Das Risiko ist hoch, dass dem finanziellen Druck in den nächsten Jahren nur noch mit einer Abnahme bei der Qualität der Versorgung und der Patientensicherheit begegnet werden kann. Vor rund zehn Jahren haben die eidgenössischen Räte eine Revision des Bundesgesetzes über die Krankenversicherung (KVG) verabschiedet. Hauptziel der Revision war die Eindämmung des Kostenwachstums im stationären Spitalbereich (bei «Erhalt des Zugangs zu einer qualitativ hochstehenden Versorgung»).

Die Massnahmen beabsichtigten eine Intensivierung des Wettbewerbs zwischen Spitälern, vor allem durch wirtschaftliche Anreize. Seither prägt ein konstant wachsender Kostendruck den Alltag der Spitäler. Unlängst forderte die Bundespräsidentin in den Medien mehr Lohn für das Pflegepersonal. Gleichzeitig hat aber der Bundesrat Anfang dieses Jahres seine Pläne vorgestellt, wie der finanzielle Druck auf die Spitäler nochmals massiv erhöht werden soll. Die Politik sendet den Spitälern damit widersprüchliche Signale.

Das Anliegen der Kosteneindämmung ist sicher richtig. Und es war vor zehn Jahren auch berechtigt, mehr ökonomisches Denken in die Spitäler zu bringen. Der Grundansatz, die Finanzierung von Gesundheitsdienstleistungen könne wie ein beliebiges Industrieprodukt mit steigendem finanziellem Druck immer effizienter gestaltet werden, ist jedoch falsch. Wir müssen aufpassen, dass wir nicht das Kind mit dem Bade ausschütten. Wenn ich im Spital Sätze wie «Dieser Patient liegt schon mehrere Wochen auf unserer Station und verursacht nun ein bedeutendes Defizit» höre, so stimmt mich das nachdenklich. Die Behandlung von Patientinnen und Patienten

braucht Menschen. Menschen, die Kranke ernst nehmen, die Patienten wahrnehmen und auf sie eingehen, ihnen auch einmal die Hand halten, Menschen, die im entscheidenden Moment auch ausserhalb einer 08/15-Arbeit zu menschlichen Höchstleistungen bereit sind.

Die Spitäler konnten dem finanziellen Druck in der Vergangenheit mit der Reduktion von Ineffizienzen begegnen. Die Arbeit des Gesundheitspersonals kann jedoch nicht beliebig effizienter gestaltet werden. Auch der Automatisierung sind in diesem «métier de l'humain» enge Grenzen gesetzt. In Zukunft wird daher eine Trendwende einsetzen: Der heutige Weg der Spitalfinanzierung zwingt die Spitäler zunehmend, mit Personalreduktionen und Umsatzsteigerungen zu reagieren, um ihre Finanzen im Gleichgewicht zu halten. Dies erhöht den ohnehin schon problematischen Druck auf das Personal. Dabei wünschen alle das Gegenteil: Der Ruf nach einer Verbesserung der Rahmenbedingungen für das Gesundheitsfachpersonal ist unüberhörbar, und er schützt auch Qualität und Patientensicherheit. Und zur Eindämmung des Kostenwachstums führt der eingeschlagene Weg auch nicht: Sind die Spitäler zur Ertragssteigerung durch Mengenausweitungen gezwungen, so lindert das zwar den finanziellen Druck auf das einzelne Spital, erhöht aber tendenziell die Gesamtkosten und steigert das Risiko einer Überversorgung.

Zum Glück ist es noch nicht zu spät, wie die letzten Wochen gezeigt haben. Unser Gesundheitswesen ist nach wie vor leistungsfähig, die Mitarbeitenden sind zu grösstem Engagement bereit. Jetzt gilt es, die gegenwärtige Situation im Sinne einer Denkpause zu nutzen: Es ist Zeit für Korrekturen in der Spitalfinanzierung, welche die Spirale nach unten unterbrechen.

Das erfordert in einem ersten Schritt kleinere Reformen bei der Spitalfinanzierung und beim Tarmed, die das Erreichte stabilisieren und den Druck auf das Personal mindern. In einem zweiten Schritt sollten wir darüber nachdenken, was im Gesundheitswesen wirklich wichtig ist und was es uns wert ist. Wollen wir wirklich eine Medizin, bei der die Frage nach Ertrag und Umsatz gegenüber dem medizinischen Aspekt immer mehr Gewicht erhält? Ich möchte das nicht. Wir müssen die Diskussion führen, ob die Eindämmung des Kostenwachstums tatsächlich durch noch mehr finanziellen Druck auf die Spitäler erreicht wird. Ich glaube, dass sich dieses Vorgehen als Bumerang erweisen wird. Der gegenwärtig verfolgte Weg der Gesundheitsfinanzierung wird das Kostenwachstum nicht bremsen, aber die Last auf den Schultern des Gesundheitspersonals wird wachsen. Das ist der falsche Weg für eine zukunftsfähige und gesunde Schweiz.

Neue Zürcher Zeitung, 27. Mai 2020

## Hohe Kosten für Forschende – Swissmedic verlangt 5000 Franken Gebühren für Studie mit iPhone

*Die Industrie kann sich die Kosten der Heilmittelbehörde locker leisten, bei kleinen Forschungsprojekten sprengen sie schnell das Budget. Das behindert unabhängige Forschung, klagen Mediziner.*

Anfangs kämpfte Konrad Weber alleine gegen das Heilmittelinstitut Swissmedic. Inzwischen wird das Anliegen des Neurologen am Unispital Zürich von namhaften Organisationen unterstützt, und auch im Nationalrat ist bereits der zweite Vorstoss dazu hängig.

Es geht um ein vermeintliches Detail bei der klinischen Forschung: die Gebühren für eine Bewilligung von Swissmedic. Eine solche benötigen alle, die mit Medizinprodukten oder Arzneimitteln an Patienten Studien durchführen wollen, zusätzlich zum Einverständnis einer kantonalen Ethikkommission. Der Forscher oder die Forscherin muss dafür eine ausführliche Dokumentation seines Vorhabens den beiden Institutionen vorlegen.

Während die Ethikkommissionen abgestufte Gebühren kennen, verlangt Swissmedic 5000 Franken für die Bearbeitung eines klinischen Versuchs. Dabei spielt es keine Rolle, ob es sich um eine Multicenter-Studie eines grossen Pharmaunternehmens oder um eine kleine, selbst oder mit öffentlichen Geldern finanzierte Studie einer Klinikärztin oder -arztes handelt.

### Novartis und Roche bezahlen die Gebühr aus der Kaffeekasse

«Die Gebühren brechen jeglicher unabhängiger akademischer Forschung das Rückgrat», sagt Konrad Weber, den das Thema manchmal fast zur Verzweiflung bringt. Lange lag der Ansatz bei 1000 Franken. Doch dann verunfachte Swissmedic die Gebühren Ende 2018 im Rahmen einer Anpassung an das revidierte Heilmittelgesetz. Es gab zwar eine Vernehmlassung, doch weil die Gebührenerhöhung Teil eines ganzen Änderungspakets war, wurde sie von niemandem bemerkt.

Pharmariesen wie Novartis oder Roche können das Geld locker aus der Kaffeekasse bezahlen, bei manchen kleinen Projekten ohne Unterstützung der Industrie oder sonstigen Drittmitteln machen die 5000 Franken schnell mal ein Viertel oder gar die Hälfte der Gesamtkosten aus. Laut Swissmedic sind rund 30 Prozent der Gesuche für klinische Studien nicht kommerziell und dürften in vielen Fällen ein solch kleines Budget haben.

Bei Konrad Weber haben zwei Doktorandenprojekte das Fass zum Überlaufen gebracht. Bei

einem ging es darum, mithilfe einer Infrarotvideobrille Augenbewegungen zu messen, um so die Diagnose von Schielen zu verbessern. «Das Gefährlichste bei dieser Studie war, dass die Patienten über das Kabel stolpern könnten», erzählt Weber. Swissmedic verlangte dennoch umfassende Sicherheitsabklärungen und am Ende eine Bearbeitungsgebühr von 5350 Franken.

Genau gleich bei einem zweiten, ähnlichen Projekt. Bei dem kam ein iPhone zum Einsatz, um das Gesicht mittels der True Depth Camera auszumessen. Diese verwendet ebenfalls Infrarotstrahlung und kommt weltweit millionenfach für die Entsperrung des Smartphones mit Gesichtserkennung zum Einsatz. Trotzdem verlangte Swissmedic zusätzlich, dass die Strahlung mit einem Infrarotlaser-Messgerät kontrolliert wird, das Weber erst noch kaufen musste. «Wer ein neueres iPhone hat, wird von dieser Kamera x-fach jeden Tag bestrahlt», so Weber.

### Das Risiko für Patienten ist praktisch gleich null

Im Laufe der Zeit hat der Mediziner weitere Beispiele gesammelt. Etwa das Projekt einer Kollegin, die in einer Studie den Nutzen von Blutverdünnern nach Schlaganfällen prüfen wollte. Die Finanzierung stammte vom Schweizerischen Nationalfonds, doch wegen der unerwarteten Gebühren wurde das Geld knapp.

Eine andere, nicht pharmagesponserte Untersuchung befasst sich mit Narkolepsie (Schlafkrankheit). Diese ist sehr selten und deshalb für kommerzielle Studien wenig interessant. Erst recht nicht, wenn es wie in der betreffenden Untersuchung um den Einsatz eines herkömmlichen Antidepressivums geht, welches nicht mehr patentgeschützt ist, die Symptome aber möglicherweise lindern könnte.

Ein weiteres Beispiel, das den hohen Gebühren fast zum Opfer gefallen wäre, betrifft eine neuartige Software für Cochlea-Implantate, die ein emeritierter Medizintechnikprofessor zusammen mit einem Doktoranden neu entwickelt hatte. Das Risiko für die Patienten: praktisch gleich null. Grösster Kostenpunkt: die Swissmedic-Gebühren für die Bewilligung der Studie.

### Forscher ist Mitglied der Ethikkommission

«Bei Swissmedic hat man offensichtlich das Gefühl, dass bei klinischen Studien immer eine finanzkräftige Firma dahintersteckt», sagt Weber. Dabei ist der Neurologe nicht ahnungslos, was die Anforderungen an klinische Studien sind. Er ist selbst Mitglied der kantonalen Ethikkommission Zürich und kennt dadurch auch die Seite der Bewilligungsbehörden.

Weber würde sich für Swissmedic ein System wünschen, wie es die kantonalen Ethikkommissionen schweizweit kennen: Abgestufte Gebühren von 100 bis 6000 Franken, abhängig von der Art und der Finanzierung eines Projekts. Damit würden aufwendige, industriefinanzierte Studien kleinere Vorhaben querfinanzieren.

Mit seinem Engagement hat Weber ein verbreitetes Unbehagen aufgegriffen und bekommt aus Wissenschaftskreisen Unterstützung. Dabei mischt sich die Kritik an den hohen Gebühren mit dem Unbehagen über steigende bürokratische Anforderungen, die weder Sicherheit noch Qualität von Studien verbessern würden. So wandten sich die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) und der Verband Universitäre Medizin Schweiz (Unimedsuisse), der die fünf Universitätsspitäler und die medizinischen Fakultäten der Schweizer Universitäten vertritt, im Oktober 2019 mit einem Brief an Swissmedic. «Für kleine Forschungsgruppen und den wissenschaftlichen Nachwuchs sind die Gebühren viel Geld», sagt Beatrice Beck, Direktorin Universitäre Medizin Zürich und SAMW-Vorstandsmitglied. Auch die Ethikkommission des Kantons Zürich wandte sich mit einem Schreiben an Swissmedic.

Fast gleichzeitig reichte der inzwischen abgewählte SP-Nationalrat Thomas Hardegger im Nationalrat einen Vorstoss ein, der vom Bundesrat abschlägig beantwortet wurde. Vor einem Monat doppelte seine Parteikollegin Barbara Gysi mit einer Interpellation nach.

### Der Bundesrat findet die Gebühren nicht problematisch

Die bisherigen Reaktionen lassen Konrad Weber indes wenig Hoffnung auf Einsicht der Behörden. In der Antwort auf die Motion Hardegger sieht der Bundesrat Ende 2019 keinen Handlungsbedarf und behauptet fälschlicherweise: «Die Gebühr entspricht nur einem Bruchteil der Kosten eines klinischen Versuches und wirkt sich somit kaum prohibitiv aus.»

Bei Swissmedic schreibt Sprecher Lukas Jaggi auf Anfrage: «Vorgaben im Sinne einer finanziellen Förderung der Forschung in der Schweiz sind nicht Teil des Heilmittelrechts.» Es gelte das Prinzip der Kostendeckung und das Verursacherprinzip. Auf die Frage, ob diese Prinzipien im Zusammenhang mit den Gebühren irgendwo vorgeschrieben seien, bleibt eine konkrete Antwort aus.

«Bundesrat und Swissmedic realisieren offensichtlich nicht, dass die Gebühren und der administrative Aufwand auch für nicht kommerzielle Kleinstprojekte gelten», sagt Weber. «Innovative Ansätze und Wege, Kosten mit altbekannten Wirkstoffen zu sparen, werden damit im Keim erstickt.» Dieser Aspekt gewinnt in der noch nicht ausgestandenen Coronavirus-Pandemie zusätzlich an Dringlichkeit: Wenn etablierte Therapien fehlen und die Zeit drängt, sind neue Ideen aus der akademischen Forschung und der Rückgriff auf bereits bekannte Wirkstoffe erst recht gefragt.

**Tages-Anzeiger, 14. Juli 2020**



## Diese 66 Spitäler gefährden Patientinnen

Über 2000 Frauen liessen sich im Jahr 2018 eine Brust in einem Spital operieren, das zu wenig Routine hat.

Wenn eingespielte Spitalteams und Chirurgen eine bestimmte Operation häufig durchführen, kommt es seltener zu Komplikationen und auch Todesfällen. Übung macht den Meister. Doch viele mittlere und kleinere Spitäler möchten in ihrer Region Werbung machen mit einem möglichst breiten Angebot an Operationen. Deshalb wehren sie sich dagegen, wenn Kantone Mindestfallzahlen vorschreiben wollen.

### Mindestens 100 Brustoperationen pro Jahr

Am Beispiel der Erstoperationen bei Brustkrebs – sowohl brusterhaltende als auch brusterfernende – hat das *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG* im Auftrag der deutschen Ärzte und Krankenkassen erneut untersucht, ob und wie stark die Routine die Behandlungsergebnisse beeinflusst. Das Resultat von zehn ausgewerteten Studien ist eindeutig: *«In Krankenhäusern mit höheren Fallzahlen und bei Ärzteteams, die viele Brustkrebs-Operationen durchführen, sind die Überlebenschancen für die operierten Brustkrebs-Patientinnen insgesamt höher. Zudem kommt es seltener vor, dass an der operierten Brust weitere Eingriffe notwendig werden.»*

Bereits frühere Studien veranlassten die Deutsche Krebsgesellschaft DKG dazu, nur solche Brustkrebszentren mit einem DKG-Zertifikat auszuzeichnen, welche mindestens 100 Erstoperationen bei Brustkrebs pro Jahr durchführen, und deren Chirurgen mindestens je deren 50.

### Nur 19 von 102 Brustkrebszentren haben ein Krebsliga-Zertifikat

In der Schweiz zertifizieren die Krebsliga und die Schweizerische Gesellschaft für Senologie, die für Brustbehandlungen zuständig ist, Brustzentren von Spitälern – nach eigenen Angaben bereits seit 2010 – ebenfalls nur unter der Bedingung, dass diese wie in Deutschland ebenfalls mindestens 100 Brusterstoperationen durchführen. Drei Jahre nach der Erstzertifizierung sollen es 125 Operationen sein. Für die einzelnen Chirurgen sind wenigstens 30 Eingriffe die Voraussetzung (in Deutschland 50).

Allerdings haben sich in der Schweiz bis heute lediglich 19 von 102 Brustkrebszentren zertifizieren lassen.

### Ein Viertel aller operierten Frauen betroffen

Trotz dieser schwachen Teilnahme bleibt es bei der Freiwilligkeit, denn weder die Kantone, welche die Bedingungen für die kassenpflichtigen Spitalisten festlegen, noch der Bund, der die Qualität aller Pflichtleistungen kontrollieren muss, schreiben diese Mindestfallzahlen vor. Deshalb gab es im Jahr 2018 noch immer 48 Spitäler, die nicht

einmal je 50 Frauen operierten. Weitere 18 Spitäler operierten zwischen 50 und 99 Frauen an der Brust. Insgesamt wurden 2122 oder ein Viertel aller Frauen mit Erstoperationen bei Brustkrebs in Spitälern operiert, welche die Zertifizierungsbedingungen nicht erfüllten.

Diese konkreten Fallzahlen pro einzelnes Spital veröffentlicht das Bundesamt für Gesundheit nicht. Josef Hunkeler musste sie aus zwei verschiedenen Datenbanken\* des BAG herausfiltern. Er war jahrelang Gesundheitsspezialist beim Preisüberwacher.

### «Ein geschöntes Bild»

«Die Zahlen zeigen ein eher geschöntes Bild», sagt Hunkeler. Denn das BAG gebe die einzelnen Fallzahlen nicht pro Spitalstandort an, sondern nur pro Spitalgruppe. Das Bundesamt zähle die Fälle beispielsweise von Brig und Visp («Spitalzentrum Oberwallis») oder von Heiden und Herisau («Spitalverbund AR») zusammen. Deshalb führt das BAG in seiner Datenbank nur 102 «Spitäler» auf, obwohl es 2018 tatsächlich 126 Standorte mit Brustoperationen gab.

Viele Frauen, die ohnehin eine schwierig zu verkraftende Operation vor sich haben, werden in Spitälern mit zu wenig Routine einem vermeidbaren Risiko ausgesetzt. Patient\*innenorganisationen und die Stiftung für Konsumentenschutz verlangen schon lange, bisher allerdings vergeblich, verbindliche Mindestfallzahlen sowohl für die einzelnen Spitalstandorte als auch für die einzelnen Chirurgen.

Die Niederlande haben das Problem auf eine einfache Art gelöst: Die dortigen Krankenkassen müssen Eingriffe in Spitälern nicht bezahlen, wenn sie auf die Operation nicht spezialisiert sind und die Routine fehlt.

*\*Datenquellen: «Kennzahlen der Schweizer Spitäler» und «Qualitätsindikatoren der Schweizer Akutspitäler».*

Infosperber, 25. Juli 2020

## BAG in der Kritik: Es fehlt der ganzheitliche Blick

*Die anhaltenden Diskussionen um die Pandemiebewältigung im Bundesamt für Gesundheit (BAG) zeigen: Es fehlt auf dieser Ebene ein Management des Gesundheitswesens. Die traditionelle Arbeits- und Kompetenzteilung zwischen Bund und Kantonen steht auf dem Prüfstand.*

Die Covid-19-Pandemie konfrontiert das Bundesamt für Gesundheit (BAG) mit ungewohnten Herausforderungen, und wiederholt gehörte Vorwürfe führen zur Frage, inwieweit das BAG – und das ganze schweizerische Gesundheitswesen – überhaupt auf solche Situationen

vorbereitet gewesen sei. Teils ging es um Verfügbarkeit, Nutzen und Qualität von Schutzmasken, und als bekannt wurde, dass ein Teil der Schutzmaskenreserve verschimmelt war, wurde die Schuld zwischen Bund, Kantonen und Spitälern herumgeschoben. Teils ging es um vom Bund dekretierte Reiseeinschränkungen und Quarantänenvorschriften, deren Durchsetzung den Kantonen überlassen worden ist, jedoch offenbar ohne begleitende Vorschläge zur Umsetzung; und teils ging es um mangelhaft zusammengestellte statistische Angaben.

Im Sinne einer wörtlichen Befolgung des Epidemiegesetzes mag dies korrekt gewesen sein, nicht aber im Sinne eines effizienten Managements der Situation. Für den Aussenstehenden war auch erstaunlich, dass sich das BAG nicht von Anfang an auf eine bereits eingespielte Zusammenarbeit mit beratenden Wissenschaftlern in den betroffenen Fachbereichen stützen konnte, obwohl für das BAG zumindest in früheren Zeiten beratende Fachkommissionen üblich gewesen waren. Es stellen sich somit grundlegende Überlegungen zu Auftrag und Arbeitsweise des BAG und von Public Health in der Schweiz...

Es sei betont, dass mit Management des Gesundheitswesens nicht das – ebenfalls wichtige – Management von Einrichtungen innerhalb des Gesundheitswesens, wie Spitälern, Krankenkassen oder Pflegeeinrichtungen, gemeint ist, sondern institutionenübergreifend das Management der Aufgabenerfüllung des Gesundheitswesens selbst. International ist es üblich, das Management des Gesundheitswesens in den Gesundheitsämtern Ärzten und Ärztinnen zu übertragen, die mit den Abläufen in Gesundheitsvorsorge und Krankheitsversorgung vertraut sind und zusätzlich eine Weiterbildung in Public Health absolviert haben; und bis vor rund zwanzig Jahren war es auch in der Schweiz selbstverständlich, dass der Direktor des Bundesamtes für Gesundheit ein Arzt war – der «oberste Arzt der Schweiz», wie er heute wohl genannt würde. Zu nennen sind der als Sportarzt und Betreuer schweizerischer Olympia-Delegationen bekannte und als Berner Kantonsarzt bewährte Ulrich Frey in den 1970er Jahren, der frühere Dekan der Berner Medizinischen Fakultät Beat Roos in den 1980er Jahren und schliesslich der Arzt und Jurist Thomas Zeltner, der das BAG bis 2009 leitete und bis heute innerhalb der WHO aktiv in wichtigen Gremien mitwirkt. Doch als es darum ging, für Thomas Zeltner einen Nachfolger zu ernennen, besetzte der Bundesrat sein Amt anstelle eines «obersten Arztes» mit Pascal Strupler, einem damals bereits in der Bundesverwaltung tätigen Juristen. Jahrelang fehlte auch in der elfköpfigen Geschäftsleitung des BAG ein Arzt, und erst seit April 2020 wird die Lücke durch einen für die «digitale Transformation» zuständigen Radiologen – allerdings nur teilweise – gefüllt.

Wie konnte es zu einer solchen Akzentverschiebung im BAG kommen? Jahrzehntlang war das Funktionieren eines qualitativ hochstehenden Gesundheitswesens im Mittelpunkt des Aufgabenbereichs des BAG gestanden, wobei wo nötig mit beratenden Fachkommissionen zusammengearbeitet wurde. Die Krankenkassen unterstanden als Finanzierungsinstrument des Gesundheitswesens dem Bundesamt für Sozialversicherungen. Das änderte sich nach 2004, als im Rahmen der Revision der Krankenversicherungsgesetzgebung das BAG mit der Aufsicht der obligatorischen Krankenversicherung betraut wurde. Da bei den Krankenkassen natürlicherweise die kurative Medizin im Mittelpunkt steht und dort jede einzelne Leistung separat vergütet wird, rückte die Beschäftigung mit anderen Tätigkeiten des Gesundheitswesens in den Hintergrund. So spielt bis heute etwa die Frage kaum eine Rolle für das BAG, wie Abläufe im Gesundheitswesen miteinander vernetzt werden können, obwohl damit sowohl gesundheitliche als auch finanzielle Vorteile erreicht werden könnten. In anderen Bereichen, etwa in der Autoindustrie, in denen verschiedene Lieferanten zu einem gemeinsamen Produkt beitragen, wird es als eine hauptsächliche Aufgabe des Managements betrachtet, die einzelnen Vorgehenselemente zu optimieren, diese zeitlich und inhaltlich zu koordinieren und dabei die Kosten niedrig zu halten.

Ein Management des Gesundheitswesens auf dieser Ebene fehlt in der Schweiz. Wohl werden, etwa in Universitätsinstituten, Initiativen ergriffen, die in diese Richtung zeigen. Studien über den Dienstleistungsbedarf oder die Dienstleistungsdichte nach Regionen werden durchgeführt und die Ergebnisse publiziert. Änderungen in der Leistungserbringung werden vorgeschlagen und ebenfalls publiziert. Ergreift jemand eine entsprechende Initiative, werden auch interessante Pilotprojekte mit neuartigen Dienstleistungsvarianten durchgeführt, an Tagungen diskutiert und publiziert. Doch ist es bisher weitgehend dem Zufall überlassen worden, ob die so erarbeiteten Resultate in einen politischen oder praktischen Planungs- und Entscheidungsprozess einfließen konnten, und auf Behördenebene bestehen offenbar kaum entsprechende Absichten.

Warum ist es in der Schweiz so schwierig, einen ganzheitlichen Blick auf das Funktionieren des Gesundheitswesens zu werfen und in die Politik einzubringen? Wird eine betriebswirtschaftliche Optimierung der Abläufe als Gefährdung eines freien Wettbewerbs im Gesundheitswesen empfunden, wie er auf der politischen Bühne gefordert wird? Und ist vergessen worden, dass das Sammeln und Zusammenstellen statistischer Daten zu Gesundheit und Gesundheitswesen nicht nur erfolgt, weil man es immer getan hat und das Gesetz dies erfordert, sondern weil diese Daten sowohl zur Aufrechterhaltung eines

gut funktionierenden Gesundheitswesens dienen und im gesundheitlichen Katastrophenfall eine unentbehrliche Orientierungs- und Planungshilfe darstellen?

Nach den Erfahrungen im Rahmen der Covid-19-Pandemie dürfte die Zeit gekommen sein, die Frage des Managements des Gesundheitswesens in der Schweiz generell näher zu betrachten und in die politische Agenda aufzunehmen. Auch wenn dies bedeuten könnte, in verschiedenen Bereichen des Gesundheitswesens die traditionelle Arbeits- und Kompetenzteilung zwischen Bund und Kantonen neu zu überdenken und zu regeln.

**Neue Zürcher Zeitung, 18. August 2020**

## Pharmagelder: So viel zahlt die Pharma an Ärzte und Spitäler

*Es ist eine stattliche Summe, die Pharmafirmen springen lassen, um Ärzte und Spitäler bei Laune zu halten. Das Recherchenetzwerk von Ringier Axel Springer Schweiz kennt die genauen Zahlen.*

60 Pharmafirmen überwiesen letztes Jahr in der Schweiz 187,1 Millionen Franken an Ärztinnen und Ärzte, Apotheker, Spitäler und andere Institutionen des Gesundheitswesens. Das zeigt eine Auswertung des Recherchenetzwerks von Ringier Axel Springer Schweiz.

Dieser Betrag ist der höchste Wert seit Einführung der Transparenzregelung, die sich die Branche vor fünf Jahren selber auferlegt hat. 2015 waren es noch 140,5 Millionen Franken. Seit 2015 summieren sich die Gelder der Pharmaunternehmen an Ärzte und Gesundheitseinrichtungen auf eindruckliche 826 Millionen Franken.

### Novartis an der Spitze

Über den gesamten Zeitraum steht Novartis klar an der Spitze (111,6 Millionen), gefolgt von Roche (79,3 Mio.), Pfizer (57,2 Mio.), Bayer (55,3 Mio.) und Bristol-Myers Squibb (50,2 Mio.).

Die Pharmaindustrie bezahlt den Ärzten Kongressgebühren, Übernachtungs- und Reisekosten oder überweist ihnen Referenten- und Beratungshonorare. Rund 4300 Ärztinnen, Ärzte und andere Fachpersonen des Gesundheitswesens standen so im letzten Jahr auf der Payroll der Pharmafirmen, sie erhielten gesamthaft 11,4 Millionen Franken.

Den weitaus grössten Betrag erhielt letztes Jahr der Zürcher Professor und Krebspezialist Rolf

A. Stahel (100'700 Franken). An zweiter Stelle steht der Zürcher Psychiatrieprofessor und Klinikdirektor Erich Seifritz (63'000 Franken), gefolgt vom Dermatologen Achmed Jalili (59'000 Franken; «Medical Center» Bürgenstock).

### Gesponserte Kongresse

106,8 Millionen flossen 2019 an Spitäler, Ärztenetze, Fachgesellschaften, Kongressorganisatoren und Patientengruppen. Damit sponsert die Pharmaindustrie verschiedenste Kongresse oder finanziert spitalinterne Veranstaltungen oder Zusammenkünfte von Hausärzten und Ärztenetzen.

Während die Pharmaunternehmen bei den Ärzten und Spitalen/Organisationen die Gelder zum überwiegenden Teil namentlich offenlegen, liegen die Geldflüsse für die klinische Forschung im Dunkeln. 2019 bezahlte die Industrie Spitalen 68,9 Millionen Franken – die Empfänger sind nicht bekannt. Unter dem Deckmantel des Forschungsgeheimnisses lehnt die Industrie bis heute jegliche Transparenz ab.

Die Auswertung der Geldströme zwischen Pharmaunternehmen und Ärzten/Spitalen basiert auf den individuell veröffentlichten Angaben der rund 60 Pharmafirmen. Das Recherchenetzwerk von Ringier Axel Springer Schweiz veröffentlicht die gesamten Daten auf [www.pharmagelder.ch](http://www.pharmagelder.ch), so dass jedermann prüfen kann, von wem ein Arzt Geld erhalten hat.

**Blick Online, 27. August 2020**

## Stundenlohn für Ärzte wird zum Thema

*Krankenkassen bringen die Idee als Teil einer grösseren Umwälzung im Gesundheitswesen ins Spiel.*

Für frei praktizierende Mediziner könnte teilweise bald gelten, was für viele Angestellte Normalität ist: dass sie gemäss ihrer Arbeitszeit bezahlt werden.

Es ist ein kurzer Satz in einem sonst eher trockenen Communiqué: «Denkbar ist eine Abgeltung dieser Leistungen mittels eines einfachen und transparenten Zeittarifs.» Der Satz birgt Sprengstoff. Denn es geht um die Tarife der frei praktizierenden Hausärzte und Spezialmediziner. Diese erhalten ihre Vergütungen bis anhin aufgrund ihrer Leistungen – und nicht aufgrund der dafür aufgewendeten Zeit. Was die Absender des Schreibens – der Krankenkassenverband Santésuisse, der Spitalverband H+ und die Chirurgenvereinigung FMCH – ins Spiel bringen, wäre deshalb ein ziemlich radikaler Systemwechsel. Quasi ein Stundenlohn für Ärzte.

Der Vorschlag steht in einem grösseren Kontext. Gleichzeitig haben die drei Verbände am Donnerstag bekanntgegeben, dass sie ein gemeinsames Tarifbüro gründen. Dieses soll sich um die Kontrolle und die Weiterentwicklung der Pauschalen im ambulanten Bereich kümmern. Santésuisse und FMCH propagieren schon seit längerem solche Pauschalen für die gängigsten Operationen, etwa Meniskuseingriffe oder Behandlungen des grauen Stars: Die Operateure sollen dafür einen Fixbeitrag erhalten, unabhängig vom tatsächlichen Aufwand. Das soll kostendämpfend wirken, weil eine «kreative» Abrechnung der Leistungen erschwert wird.

Gesundheitsminister Alain Berset, der sich bereits früher wohlwollend über solche Pauschalen geäussert hat, prüft derzeit den Vorschlag von Santésuisse und FMCH. Diese können es als Erfolg verbuchen, dass sie nun auch vom Spitalverband Support erhalten. Die drei Partner gehen davon aus, dass sich mit – regional differenzierten – Pauschalen etwa 80 Prozent der in Arztpraxen oder Spitalambulatorien vorgenommenen Eingriffe abdecken lassen.

Doch es existieren eben auch die restlichen rund 20 Prozent der Operationen, vor allem seltene Eingriffe oder Revisionsoperationen. Daneben gibt es zahlreiche typische Leistungen wie Gespräche mit Patienten, Untersuchungen oder Nachkontrollen, die sich nicht pauschalisieren lassen. Und in diesen Bereichen könnte der Zeittarif zum Einsatz kommen. Dabei braucht es laut dem Santésuisse-Sprecher Matthias Müller wohl regionale Abstufungen: Eine Ärztin im Zentrum von Genf benötigt höhere Vergütungen, um die Praxismiete oder die Löhne der Angestellten zu finanzieren, als ein Kollege im Toggenburg.

Etwas verkompliziert wird das Modell durch den Umstand, dass es zum Beispiel für den Einsatz von teuren Diagnosegeräten eine separate Abgeltung brauchte. «Aber auch dann wäre ein Zeittarif noch viel praktikabler als ein Einzelleistungstarif mit Tausenden verschiedenen Positionen», sagt Müller. Noch sind das Gedankenspiele, und es liegt kein ausgefeilter Vorschlag auf dem Tisch. Es geht laut Müller darum, in Ruhe den Tarif der Zukunft zu schaffen und dabei alle Möglichkeiten zu prüfen, um diesen fair und möglichst einfach auszugestalten. «Alle Partner im Gesundheitswesen sind eingeladen, im neuen Tarifbüro mitzuarbeiten.»

Bemerkenswert ist, dass sich auch die FMCH einen solchen, zumindest teilweisen Systemwechsel zum «Stundenlohn» vorstellen kann. Denn der Chirurgenverband ist als Teil der Ärztesvereinigung FMH auch an den Arbeiten am neuen Einzelleistungstarif namens Tardoc beteiligt, welche die FMH zusammen mit dem anderen Krankenkassenverband Curafutura

vorantreibt. Und es ist klar, dass nicht sowohl der Tardoc wie auch ein Zeittarif im selben Bereich zur Anwendung kommen kann.

Der scheidende FMCH-Präsident Josef E. Brandenburg sagt, es sei gut, in Alternativen zu denken. «Wir sind völlig überzeugt, dass die Pauschalen kommen, die aber nicht das ganze Spektrum medizinischer Leistungen abdecken können.» Brandenburg kann sich vorstellen, dass einzelne medizinische Disziplinen für diesen nicht pauschalierbaren Bereich über einen Einzelleistungstarif abrechnen, andere über einen Zeittarif.

Grundsätzlich wenig von solchen Planspielen hält man beim Dachverband FMH. «Wir sind überzeugt vom Einzelleistungstarif, der in durchaus harten Verhandlungen zwischen den Tarifpartnern zustande kommt», sagt die Sprecherin Charlotte Schweizer. Nicht ohne Grund sei der Einzelleistungstarif in allen mit der Schweiz vergleichbaren Gesundheitssystemen der Standard. «Eine Bezahlung pro Stunde mag nach einer einfachen Lösung aussehen, aber sie kann nie so differenziert, sachgerecht und der tatsächlich erbrachten Arbeit und den Behandlungen angemessen sein wie das heutige System.»

Ebenfalls kritisch sieht Schweizer die Pauschalen. Sie seien nur in einem kleinen Bereich der ambulanten Medizin anwendbar. Für den gesamten Bereich der Grundversorgung, so zum Beispiel für die Haus- oder Kinderärzte, seien Pauschalen untauglich. Zudem gebe es auch in einem System mit Pauschalen Fehlanreize: Wenn Ärztinnen und Ärzte unabhängig vom Gesundheitszustand ihrer Patienten für einen Eingriff oder eine Behandlung dieselbe Bezahlung erhalten, könnte der Eingriff bei älteren oder multimorbiden Patienten womöglich nicht mehr kostendeckend sein, während er bei Patienten mit gutem Gesundheitszustand allenfalls überbezahlt wäre. «So besteht mit ambulanten Pauschalen die Gefahr, dass mehrfachkranke Personen medizinisch unterversorgt sind, während gesündere Patienten übersorgt sind», mahnt Schweizer.

**Neue Zürcher Zeitung, 4. September 2020**

## Les travailleurs moins qualifiés meurent plus du coronavirus

*Publiée au moment où le gouvernement du Royaume-Uni s'apprête à redémarrer l'économie, une étude montre que les hommes exerçant les professions les moins qualifiées courent davantage de risques.*

Les travailleurs moins qualifiés, surtout les hommes, courent davantage de risques de mourir du nouveau coronavirus au Royaume-Uni, selon une étude publiée lundi au moment où le gouvernement veut commencer à redémarrer l'économie.

Ces travailleurs figurent parmi ceux qui ne peuvent pas travailler de chez eux et qui sont dès lors encouragés par le Premier ministre Boris Johnson à reprendre le chemin du travail cette semaine, malgré le maintien du confinement au Royaume-Uni. L'étude du Bureau britannique des statistiques (ONS) porte sur 2494 décès de personnes âgées de 20 à 64 ans enregistrés jusqu'au 20 avril en Angleterre et au Pays de Galles.

«Les hommes exerçant les professions les moins qualifiées présentaient le taux de mortalité lié au Covid-19 le plus élevé», a indiqué le bureau de statistiques, évoquant notamment les agents d'entretien ou les ouvriers du bâtiment. Le taux de mortalité est de 21,4 décès sur 100'000 hommes.

«Les hommes travaillant comme agent de sécurité avaient l'un des taux les plus hauts» (45,7), selon l'étude. Les chauffeurs de taxi ou de bus, les cuisiniers et vendeurs figurent parmi les autres professions à risque chez les hommes.

### Les femmes du secteur social aussi

Les hommes et les femmes travaillant dans le secteur social, notamment les maisons de retraite, avaient également «un taux de mortalité significativement plus élevé», a souligné l'ONS. Ce n'est en revanche pas le cas pour les soignants, dont les médecins et infirmières.

L'ONS a toutefois mis en garde contre des conclusions hâtives, les chiffres de l'étude n'ayant pas été corrigés de l'origine ethnique des personnes décédées ou de leur lieu de résidence. Le Royaume-Uni est le deuxième pays au monde le plus touché par la pandémie derrière les Etats-Unis, avec près de 32'000 morts.

Selon deux études britanniques publiées début mai, qui pointent le rôle de facteurs socio-économiques, les personnes noires, asiatiques ou d'autres minorités ethniques habitant dans le pays ont bien plus de risque de mourir du nouveau coronavirus que la moyenne. L'ONS avait aussi précédemment constaté que le virus tuait deux fois plus dans les quartiers défavorisés d'Angleterre.

**Le Courrier, 12 mai 2020**



## Kostendämpfungsprogramm mit tiefgreifenden Auswirkungen

Der Bundesrat will die Gesundheitskosten weiter senken und präsentiert dazu zwei Gesetzgebungspakete. Während das erste im Parlament für Diskussionen sorgt, befindet sich das zweite zurzeit im Vernehmlassungsverfahren.

Seit das Krankenversicherungsgesetz (KVG) 1996 in Kraft getreten ist, haben sich die Bruttokosten der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) fast verdreifacht. Aufgrund der demographischen Entwicklung, dem medizinischen Fortschritt und leider auch Fehlansätzen muss mit einem weiteren steten Kostenwachstum gerechnet werden. Um dem entgegenzuwirken, hat der Bundesrat im März 2018 ein auf einem Expertenbericht basierendes Kostendämpfungsprogramm verabschiedet. Darin legte er fest, dass die vorgeschlagenen Massnahmen geprüft und einige davon in zwei Gesetzgebungspakete aufgenommen werden sollen.

Das erste Rechtsetzungspaket (Kostendämpfungspaket 1) hat der Bundesrat am 21. August 2019 zuhänden des Parlaments verabschiedet. Die Vorlage beinhaltet neun Massnahmen mit Änderungen innerhalb des KVG sowie daraus abgeleitete gleichgerichtete Änderungen im Bereich von Unfall-, Militär- und Invalidenversicherung. Insgesamt sollen mehrere 100 Millionen Franken pro Jahr gespart werden. Wie bereits im vorgängigen Vernehmlassungsverfahren deutlich wurde, sorgen die vorgeschlagenen Massnahmen für Diskussionen. In der Herbstsession 2020 behandelte der Ständerat als Zweitrat die weniger umstrittenen Massnahmen – den Experimentierartikel, die Verschärfung der Rechnungskontrolle sowie die nationale Tariforganisation und die Pauschaltarife im ambulanten Bereich (Paket 1a) – und der Nationalrat als Erstrat die intensiver diskutierten Massnahmen – das Referenzpreissystem für Generika, Massnahmen zur Kostensteuerung, sowie das Beschwerderecht für die Versicherer gegen die kantonale Spitalplanung (Paket 1b).

Das Vernehmlassungsverfahren zum zweiten Rechtsetzungspaket (Kostendämpfungspaket 2) wurde im August 2020 eröffnet und läuft bis am 19. November 2020. Die darin vorgeschlagenen Massnahmen entstammen dem Expertenbericht und wurden mit Vorschlägen des EDI ergänzt. Die Vorlage dient zudem gleichzeitig als indirekter Gegenvorschlag zur Volksinitiative «Für tiefere Prämien – Kostenbremse im Gesundheitswesen» (Kostenbremse-Initiative) der CVP. Die finanziellen Auswirkungen können nicht konkret quantifiziert werden, da sie von der

konkreten Umsetzung abhängen. Generell geht der Bundesrat davon aus, dass mit den vorgeschlagenen Massnahmen längerfristige Einsparungen von über einer Milliarde Franken zugunsten der OKP möglich sind. Diese erfordern Änderungen der Bundesgesetze über die Krankenversicherung (KVG) und die Invalidenversicherung.

1. Einführung einer Zielvorgabe, die Kostenziele für das OKP-Wachstum definieren sowie Massnahmen zur Korrektur bei allfälligen Zielüberschreitungen festlegen soll.
2. Einführung einer Erstberatungsstelle, an die sich die Versicherten bei gesundheitlichen Problemen zuerst wenden. Diese Stelle berät die Patienten und behandelt sie selber oder verweist sie an einen anderen Leistungserbringer.
3. Stärkung der koordinierten Versorgung durch die Definition von Netzwerken zur koordinierten Versorgung als eigene Leistungserbringer.
4. Förderung von Programmen der Patientenversorgung zur Stärkung der koordinierten Versorgung.
5. Regelung für die Vereinbarung von Preismodellen und allfälligen Rückerstattungen.
6. Ausnahme vom Zugang zu amtlichen Dokumenten betreffend die Höhe, Berechnung und Modalitäten von Rückerstattungen im Rahmen von Preismodellen.
7. Schaffung von Rechtsgrundlagen für eine differenzierte Prüfung der WZW-Kriterien sowie für die Bemessung einer möglichst kostengünstigen Vergütung von Analysen, Arzneimitteln sowie Mitteln und Gegenständen.
8. Festlegung von Referenztarifen für ausserkantonale Wahlbehandlungen zur Förderung des kantonsübergreifenden Wettbewerbs unter den Spitälern.
9. Verpflichtung der Leistungserbringer und Versicherer zur elektronischen Rechnungsübermittlung.
10. Analoge oder gleichgerichtete Ausgestaltung der Invalidenversicherung wie im KVG betreffend einzelner oben genannter Bestimmungen.

Die Vorlage ist komplex, sie beinhaltet zahlreiche Massnahmen mit tiefgreifenden Auswirkungen auf das Schweizer Gesundheitswesen. Die Bemühungen zur Kostendämpfung sind zu begrüßen, zentral ist allerdings, dass Chancengerechtigkeit, Versorgungsqualität und Patientensicherheit nicht gefährdet werden. Gemeinsam mit anderen Akteuren analysiert die Krebsliga Schweiz die konkreten Auswirkungen für die Patientinnen und Patienten und erarbeitet zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses eine entsprechende Stellungnahme.

Franziska Lenz  
Leiterin Public Affairs, Krebsliga Schweiz  
franziska.lenz@krebbsliga.ch



[www.sg-bcc.org](http://www.sg-bcc.org)

# 17<sup>TH</sup> ST. GALLEN INTERNATIONAL BREAST CANCER CONFERENCE 2021

Primary Therapy of Early Breast Cancer  
Evidence, Controversies, Consensus

17 – 20 March 2021,  
Vienna/Austria and virtual

**Abstract  
submission  
deadline:  
11 December  
2020**

St. Gallen Oncology Conferences (SONK)

c/o Tumor and Breast Center ZeTuP

Rorschacherstrasse 150, 9006 St. Gallen / Switzerland

[info@oncoconferences.ch](mailto:info@oncoconferences.ch), [www.sg-bcc.org](http://www.sg-bcc.org)

## «Der Patient wird zum Aktient»

Interview: Peter Ackermann

Mit Heileurythmie und Schafgarbe-Wickeln Krebs behandeln: Das klingt unorthodox. Marc Schlaeppli macht das im Kantonsspital St. Gallen tagtäglich. Als Leiter des Zentrums für Integrative Medizin fördert er so bei seinen Patienten die Selbstheilungskräfte. Über deren Einsatz in der Onkologie sprach er Anfang November 2020 an der NSK-Tagung zu Selbstwirksamkeit.



*Marc Schlaeppli, entwickeln wir Menschen unsere Stärken aufgrund von angeborenen Talenten – oder aufgrund von Schwächen, die uns in andere Gebiete ausweichen und dort Stärken entwickeln lassen?*

Um eine Schwäche in eine Stärke zu wandeln, benötigen wir eine Grundlage. Ist die vorhanden und die Leidenszeit oder die Erkenntnis stark genug, können wir neue Perspektiven entwickeln und in einem neuen Gebiet gut werden.

*Haben Sie eine solche Entwicklung in Ihrem Werdegang erlebt?*

Ja. In frühen Jahren neigte ich dazu, mir meine Meinung still im Hintergrund zu bilden. Ich vermied es, öffentlich zu sprechen oder mich zu exponieren. Weil ich aber vom Sinn meiner Tätigkeit und der Nützlichkeit der integrativen Medizin überzeugt bin, lernte ich, hinzustehen und meine Positionen wahrhaftig zu vertreten. Mittlerweile mache ich das gerne. Selbst dann, wenn ich für meine Haltungen angegriffen werden sollte.

*Müssen Sie Schulmedizinern oft erklären, was integrative Medizin ist?*

Ja, das ist häufig notwendig.

*Was ist denn das Typische der integrativen Medizin?*

Wenn Komplementär- und Schulmedizin in einem Gesamtkonzept zusammenkommen, sprechen wir von integrativer Medizin. Wir regen dabei mit den verschiedensten Methoden die Selbstheilungskräfte der Patienten an,

um Körper und Seele ins Gleichgewicht zu bringen. Zudem lernen die Patienten mit Anwendungen wie einem feucht-warmen Schafgarbe-Wickel ihre Leber zu unterstützen oder mit einer Misteltherapie ihre Chemotherapie besser zu ertragen. Ziel der integrativen Medizin ist es, aus einem passiven Patienten, der tief verunsichert unter einem Diagnoseschock steht, einen motivierten aktiven Patienten zu machen, sozusagen einen «Aktienten», der seine Selbstwirksamkeit unter einer professionellen medizinischen Anleitung fördert.

*Krebs bekämpfen mit Qigong, Schafgarbe-Wickeln und Misteltherapie: Das klingt durchaus abenteuerlich. Wird die integrative Medizin von den Schulmedizinern belächelt?*

Nur wenn ihnen nicht bekannt ist, worum es geht. Dann gesellt sich zum Wort «Komplementärmedizin» ein zurückhaltender Vorbehalt. Wir bekämpfen nicht den Krebs, sondern unterstützen den Organismus des Patienten.

*Müssen Sie umgekehrt auch einem Komplementärmediziner die integrative Medizin näherbringen?*

In der Regel nicht. Durch seinen Weg zum Fähigkeitsausweis praktizierte er in seiner Weiterbildung bereits integrative Medizin.

*Die Komplementärmedizin kommt in der Bevölkerung gut an. Jeanne Fürst, Moderatorin der TV-Sendung «Gesundheit heute», sagte im August im Interview mit der «Schweizer Familie»: «Wie beliebt die Komplementärmedizin in der Bevölkerung ist, merken wir an den hohen Einschaltquoten.»*

Auch wenn die Schulmedizin mehr Raum einnimmt: Das Interesse an der Komplementärmedizin ist vorhanden und sie lässt sich nicht verdrängen. Ich illustriere das in Vorträgen hin und wieder mit einem Test, den ich mit dem Publikum durchführe. Dabei bitte ich die Anwesenden, während einer Minute entspannt auf einen roten Punkt auf einer Leinwand zu blicken. Und wenn ich ihn entferne, sehen sie...

*... einen grünen Punkt.*

Richtig. Sie sehen die Komplementärfarbe. Und so ist es mit der Schul- und Komplementärmedizin: Die beiden



Welten gehören zusammen. Sie verhalten sich nicht «gegeneinander». Ihre Beziehung ist kein «Entweder-oder», sondern ein «Sowohl-als-auch».

*Schätzungen geben davon aus, dass mehr als die Hälfte aller Krebspatienten auch unkonventionelle Methoden ausprobieren wollen. Was besagt dieser Wunsch über mögliche Defizite der Schulmedizin?*

Es zeigt, was den Patienten in der Schulmedizin fehlt. Wird beispielsweise bei einer Frau ein Mammakarzinom festgestellt, macht der Onkologe mit den Mitteln der modernen Medizin alles für eine bestmögliche Behandlung: Die Patientin wird operiert. Sie erhält eine Chemotherapie. Sie erhält Bestrahlungen und so weiter. Gewisse Patientinnen kommen damit gut zurecht. Aber sehr häufig, und das ist der Klassiker, hat die Patientin das Gefühl, mit ihr werde nur gemacht. Sie fragt sich in ihrer passiven Rolle: Was ist mein Beitrag? Was kann ich für meinen Leib und meine Seele tun?

*Sie nahmen als Referent an der NSK-Tagung zur Selbstwirksamkeit teil, weil diese in der integrativen Medizin eine so wichtige Rolle spielt. Wie fördern sie die Selbstwirksamkeit Ihrer Patienten in der Praxis?*

Bevor wir irgendeine Substanz oder Therapie anbieten, beleuchten wir in einer Erstkonsultation drei Bereiche: Bewegung, Achtsamkeit und Rhythmus. Dort lässt sich bei vielen Patienten schon viel ausrichten. Bewegung beispielsweise stärkt die Muskeln und den Kreislauf eines Patienten, sie regt aber auch den Stoffwechsel an und stimuliert das Immunsystem. Als zweites betrachten wir unter dem Stichwort «Achtsamkeit» mögliche Stressreduktionen: Wozu ist der Patient in der Lage? Wo neigt er dazu, sich zu überanstrengen? Und als Drittes analysieren wir seinen Tages- und Nachtrhythmus: Wie schläft er? Würde ihm ein Mittagsschlaf gut tun? Bei allem unterstützen wir ihn, gestalterisch in Aktion zu treten und die Selbstwirksamkeit zu erhöhen.

*Was folgt danach?*

Wir klären die Erwartungen des Patienten: Wo traut sich der Patient etwas zu? Und dann suchen wir nach Ressourcen und Erfolgserlebnissen, auf denen er aufbauen kann: Was hat er schon gemacht? Zum Einsatz kommen zudem: Substanzen, Anwendungen, Therapien und Schulungen. Bei den Substanzen kann es sich um Bitterstoffe wie Gentiana bei Übelkeit handeln. Wir zeigen wie ein Angehöriger eingebunden wird, der einen Ingwer-Wickel für die Nieren zubereitet. Wir bieten aber auch Akupunktur an, die sich für die Symptomkontrolle eignet und bei Brechreiz und bei der Schmerzlinderung gute Resultate erzielt. Im Weiteren bieten wir unter anderem pflanzenbasierte Arzneimittel, Heileurythmie, Kunsttherapie und Achtsamkeitskurse zur Stressbewältigung an. Und neu-

erdings die «Mind Body Medicine»; ein mehrwöchiges Programm, das wir zusammen mit dem Universitätsspital Zürich entwickelt haben. Es beinhaltet Bewegung, Entspannung, Stressbewältigung und auch Ernährung, Kommunikation und Spiritualität werden thematisiert.

*Nicht nur die Selbstwirksamkeit ist entscheidend, sondern auch die Selbstwirksamkeitserwartung.*

Ja, denn wenn der Patient ohne Erwartungen ist und über keine Ressourcen verfügt, dann macht er nichts. Deshalb arbeiten wir mit Parametern wie Erfolgserlebnisse, Vorbilder, soziale Bindungen und Emotionen. An ihnen können die Patienten arbeiten. Aktivismus allein nützt nichts, Handeln muss gerichtet sein.

*Wie entsteht eigentlich Selbstwirksamkeit?*

Durch eigene Erfolgserlebnisse. Und durch das Vertrauen, das die Eltern und das persönliche Umfeld in einen ab der Kindheit gelegt haben, indem sie einem vermitteln: «Du schaffst das.»

*Wie stärken Sie die Selbstwirksamkeit Ihres 13-jährigen Sohnes?*

In erster Linie durch positive Motivationen. Was im Fall von ihm einfach ist: Er macht so viel gut, und ich bestätige ihm das. Wenn er vor einer Prüfung steht, vertraue ich ihm, dass er sie schafft. Und wenn er einmal scheitern sollte, würde ich ihm sagen, dass keine Welt zusammenbricht, sondern dass er daraus etwas lernen und wieder aufstehen kann. Ich habe ein enormes Urvertrauen in meinen Sohn.

*Macht Glauben selig?*

Ja, das ist ein mögliches Fazit: Ohne den Glauben, den einen vorantreibt und den Mut zum Handeln gibt, gäbe es kaum eine Selbstwirksamkeit.

*Wenn ein Mensch an Krebs erkrankt, erlebt er einen Vertrauensverlust in den eigenen Körper. Ist es da nicht enorm schwierig, an seine Selbstwirksamkeit zu glauben?*

Ja, das ist es. Krebspatienten durchleben eine schwere Krise. Aber man kann zu sich und seinem Leib auch wieder eine neue Beziehung aufbauen.

*Wo greift die Selbstwirksamkeit am besten: In der Behandlung, der Nachsorge oder in der Palliative Care?*

Wo der Patient steht, muss man ansetzen.

*Erinnern Sie sich an eine grosse Verwandlung, die sie bei einem Patienten erlebt haben?*

Wir beobachten selbstverständlich dramatische Wendepunkte zum Bessern. Im Alltag viel häufiger und mindestens so wichtig sind aber die kleinen Erfolge: Patienten, die dank Übungen besser schlafen. Und Patienten, die sagen: «Ich weiss jetzt endlich, worüber andere Menschen

sprechen, wenn sie von Lebensqualität reden.» Unvergesslich ist für mich eine Palliativ-Patientin, die vielleicht noch wenige Wochen zu leben hatte und sagte: «Ich habe mich zeitlebens nie so gut gefühlt wie jetzt.» Ihre Aussage war nicht einem Morphin-High zuzuschreiben. Sondern ihrer Entwicklung, in der Achtsamkeit die zentrale Rolle bildete. Sie fand über die integrativmedizinische Begleitung zu ungekannter Lebensqualität.

*Was, wenn bei einem Patienten die Erwartungen an die Selbstwirksamkeit nicht eintreffen? Verstärkt sich dann das Gefühl der Hilflosigkeit, der Eindruck einer persönlichen Inkompetenz?*  
Das ist möglich. Deshalb ist es unerlässlich, dass ein Patient mit Hilfe eines Profis realistische Ziele setzt. Die Lebensqualitätsforschung von Sir Kenneth Calman zeigt: Wer seine Erwartungen zu hoch ansiedelt, beispielsweise bei 90 in einer Skala von 100, wird eher unglücklich, weil er sein Ziel kaum je erreichen kann. Setzen seine Ziele aber bei 46 an und erreicht er eine 43, ist die Lücke – der sogenannte Calman-Gap – zwischen Erwartetem und Erreichtem bedeutend kleiner und die Zufriedenheit gross.

*Wenn ein Patient erlebt, dass sein Verhalten nicht den erhofften Einfluss hat, wird er die Ursachen bei sich selber suchen. Der Psychologe Martin Seligman sprach von einer «erlernten Hilflosigkeit» mit Depressionen als Folge.*  
Was zeigt, dass therapeutische Massnahmen keine «Do it yourself»-Medizin sind. Sie müssen professionell geleitet werden. Es benötigt sozusagen den Bergführer, der sieht, wo der Patient steht, wie er sich bewegt und welche Ziele erreichbar sind.

*Wovor muss man Patienten warnen?*

Vor falschen Erwartungen und Hoffnungen. Und wenn ihnen geraten wird, sie sollen sich vom Onkologen lösen und auf Morphin grundsätzlich verzichten. Und wenn Angebote ausserhalb des medizinischen Rahmens teuer werden: Die finanziellen Nebenwirkungen von unseriösen Angeboten sind schnell einmal enorm teuer. Am besten spricht ein Patient mit seinem Onkologen offen und ehrlich über Angebote, die er zusätzlich nutzen will.

*Wo kann die integrative Medizin Evidenzen vorweisen?*

Zur Lebensqualität und den Symptomverbesserungen gibt es zahlreiche wissenschaftliche Ergebnisse. So ist beispielsweise erwiesen, dass die integrative Medizin bei Fatigue hilft. Oder bei Wallungen. Oder dass sie zu einer besseren Verträglichkeit bei Chemotherapien führt. Vor allem in supportiven Therapien ist die Evidenz unbestritten. Was wir nicht versprechen können: dass ein Krebsbetroffener aufgrund der integrativen Medizin länger leben wird oder der Tumor weggeht. Da muss man wahrhaftig bleiben.

*Was strebt die integrative Medizin in der Palliativ-Medizin an: Lebensverlängerung oder Erhöhung der Lebensqualität?*

Ganz klar das zweite. Wichtig ist, dass die Patienten möglichst viel dazu beitragen.

*Wie stark arbeitet die integrative Medizin bereits interprofessionell?*  
In unserem Team sind mehr als 20 Mitarbeitende versammelt. Darunter befinden sich Ärzte, Therapeuten, Pflegefachfrauen, die Administration. Jeden Dienstag besprechen wir im Kantonsspital St. Gallen in einem Board die Fälle. Jede und jeder kann dort aus seinem Blickwinkel seinen Input geben. So lernen beispielsweise Ärzte von der Pflege, sich in den Patienten besser einzufühlen, was beim Bestimmen weiterer Therapien nützlich ist.

*Wo steht die integrative Medizin in den Bemühungen, Versorgung, Lehre und Forschung zusammenzubringen?*

Das ist eine herausfordernde Aufgabe. Die Forschung und Lehre kommt oft zu kurz. Das hat finanzielle Gründe. Es liegt aber auch an den Menschen, die sich in der integrativen Medizin engagieren: Typischerweise sind es Fachleute, die im Gespräch mit den Patienten aufblühen. Dadurch kommt die Forschung und Lehre oft zu kurz.

*Wie steht es um die Patientenschulungen?*

Wir holen auf. Etwa mit Programmen wie der neu entwickelten «Mind Body Medicine».

*Wo muss im Weiteren angesetzt werden, um die integrative Medizin weiter zu fördern?*

Bei guten Beratungen mit onkologischem Verständnis. Und was ebenfalls hilft, sind frühe Zuweisungen. Allein die Dynamik, die eine Zuweisung auslöst, ist heilsam: Der Patient fühlt sich getragen, unternimmt nichts Geheimnisvolles, über das er nicht mit seinem Onkologen sprechen oder worüber dieser heimlich grinsen könnte.

*Wie steht es mit der Umsetzungsrealität?*

Das Bewusstsein für nichtmedikamentöse Behandlungen ist bei den Schulmedizinern recht hoch, aber noch nicht Standard. Häufig ist es ja der Patient, der sagt, er möchte etwas Zusätzliches probieren. Aber erfreulicherweise steigt die Zahl der Zuweisungen. Die integrative Medizin erlebt im Moment einen ähnlichen Bedeutungswandel, wie vielleicht vor etwa zwanzig Jahren die Psychoonkologie, die heute eine Selbstverständlichkeit ist.

*Was erhoffen Sie sich für die integrative Medizin?*

Dass sie ab der ersten Stunde nach einer Diagnose Bestandteil des Prozederes ist. Für meine Behauptung müsste man noch den wissenschaftlichen Beweis erbringen, aber ich bin ziemlich sicher: Die Patienten könnten dank einer «early integrative medicine» besser mit ihrer Krankheit umgehen.

*Was beschleunigt diesen Prozess?*

Wir sind schon relativ lange dran: Die chinesische Medizin gibt's seit 3000 Jahren. Ernsthaft: Entscheidend ist, dass viele Schulmediziner ihre Haltung verändert haben. Sie wissen heute: Imponderabilien haben einen ähnlich hohen Stellenwert wie die Krebstherapie.

*Woran machen Sie das fest?*

Erstens: Im Jahr 2009 haben die Bürgerinnen und Bürger der Schweiz die Komplementärmedizin in der Bundesverfassung verankert: Bund und Kantone sorgen für die Berücksichtigung der Komplementärmedizin. Zweitens haben verschiedene Krebszentren in der Schweiz ein Angebot für integrative Medizin ermöglicht oder sind daran. Und drittens plant der Verein integrative-kliniken.ch Zertifizierungen für Stationen mit einheitlichen Qualitätskriterien und einem Label.

*Was würden Sie sich vom Gesundheitsminister Alain Berset für die integrative Medizin wünschen?*

Eine stärkere Förderung von Forschungsprojekten und klinischen Studien, die die Wirksamkeit der integrativen Medizin bei Patienten mit Tumor- und allgemein chronischen Erkrankungen ermöglichen.

*Was haben Sie aufgrund Ihrer Arbeit über das Menschsein gelernt?*

Es gibt nichts Sicheres und Besseres in einer Sprechstunde und im Umgang mit Kollegen als authentisch sein.

## ZUR PERSON

Dr. Marc Schlaeppli, 53, ist Facharzt (FMH) für Medizinische Onkologie, Allgemeine Innere Medizin und Anthroposophisch erweiterte Medizin. Er ist der Gründer und Leiter des Zentrums für Integrative Medizin Kantonsspital St. Gallen. Als Lehrbeauftragter für komplementäre und integrative Medizin unterrichtet er an der Universität Zürich und an der Fachhochschule St. Gallen. Marc Schlaeppli wohnt in St. Gallen, ist verheiratet und Vater von zwei Kindern. Er meditiert seit Jahren vor Tagesbeginn und macht regelmässige Eurythmie.

## Korrespondenz:

Für Fragen an Marc Schlaeppli:  
[marc.schlaeppli@kssg.ch](mailto:marc.schlaeppli@kssg.ch)

Für Fragen zur Nationalen Strategie gegen Krebs:  
[info@nsk-krebsstrategie.ch](mailto:info@nsk-krebsstrategie.ch)



**The deadline  
for the submission  
of the request is  
December 1<sup>st</sup>, 2020**

Fond'Action contre le Cancer proposes to identify and support promising young researchers in oncology in Switzerland to enable them to begin their career as independent research faculty. Young Investigator refers to early stage researchers under the age of 40 holding a PhD or an MD degree.

**The research proposal can be preclinical, translational or clinical. The amount of support will be CHF 100'000.– for 2 years. A research plan should be provided as well as a short CV and a financial overview. The request should include a support letter from the director of the Institution. The request must be written in English.**

The conditions and rules are detailed on the website: [www.fondaction.ch](http://www.fondaction.ch). The grant proposal will be assessed by the scientific commission.

The request must be sent directly by mail to [contact@fondaction.ch](mailto:contact@fondaction.ch) or could be printed on paper and sent to the address: **Fond'Action contre le Cancer, avenue de Rumine 55, 1005 Lausanne**



## CAR-T cell therapy of lymphoma: where do we stand? CAR-T will replace allo-SCT – PRO

PD Dr. med. Urban Novak, Senior Consultant & Head of the Outpatient Clinic,  
Inselspital, University Hospital of Bern, Bern, Switzerland

### Introduction

To get the full picture on this debate, please read both articles of this ARENA. Formally, the issue is controversial. However, I sincerely commiserate my colleague Georg Stüssi for his allocated task to defend a therapeutic option that has never been warmly embraced nor broadly accepted by the lymphoma community. It is in the nature of things that allotransplanters will have a different view on this matter. Chimeric antigen receptor (CAR)-T cells as an attractive and approved standard therapy for patients with relapsed/refractory (r/r) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) are now dominating the field.

### Resistant lymphoma – a dismal perspective

Upon standard R-CHOP, patients with DLBCL achieve an event-free survival at 5 years of ~60% in the real-world setting (Haematological Malignancies Research Network UK), and ~90% in the recent REMoDL trial [1]. Up to 40% will relapse, and 10% are primary refractory. With standard salvage and high-dose chemotherapy and autologous transplantation (ASCT), long-term survival is up to 48% [2-7]. In Switzerland, we'll have ~450 new DLBCLs each year. ~23 of the 150 relapsed patients will be cured with ASCT; ~127 patients, in Switzerland until 2019, have been without standard options as ASCT is not feasible because of prohibitive comorbidities or not meaningful after an insufficient response to salvage chemotherapy ASCT or they relapse after ASCT.

### CAR-T cells – a promising new standard

CAR-T cells are genetically engineered to give T-cells the ability to attack cancer cells. They have significantly empowered the therapeutic strategies for patients with aggressive r/r lymphomas. Two CAR-T cell products (Tisagenlecleucel (Kymriah®, Novartis) [8, 9], and Axicabtagene ciloleucel/Axi-Cel (Yescarta®, Gilead) [10, 11]) are approved, and Liso-Cel [12] (Celgene/BMS) with a similar indication is expected in the near future. Updated data on ZUMA-1 with a follow-up of 39.1 months reported a median survival of 25.8 months [13]. The survival of this population according to SCHOLAR-1 (compiled data from 636 r/r DLBCL patients) was 10 to 20% only [3]. In the

treated population, both approved CARs achieve a PFS plateau at 40-50%, and 85% in the 40% of patients with a complete remission at 3 or 6 months after CAR infusion.

### Allo-HCT – really a standard option for r/r DLBCL?

Allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT) is considered as a potentially curative cellular immunotherapy (CI) for r/r DLBCLs according to the latest update of the ESMO guidelines in 2015 (!) [14]. The level of evidence for this recommendation is [III, B], as it is based on a (single) prospective cohort study [15] which showed «strong or moderate evidence for efficacy, but with a limited clinical benefit». One must add that the purpose of this trial was not overall benefit of allo-HCT for lymphoma patients, but to «investigate the effect of rituximab for graft-versus-host disease (GVHD) and overall survival with a lymphoma-directed myeloablative conditioning regimen». The trial with 84 patients, enrolled over 5 years, was negative. The rest of the evidence supporting allo-HCT is retrospective registry data [16-21], and practice at allotransplant centers [22-24]. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) registry reported a 3-year non-relapse mortality (NRM) overall survival of 28% and 54% in DLBCL patients who underwent allo HCT after reduced or myeloablative conditioning, respectively [17].

With about 30%, DLBCL is the most frequent lymphoma. In the 2015 EMBT report, DLBCL patients have been lumped to the 4% of the 16'030 allogeneic transplantsations that have been performed to treat non-Hodgkin lymphomas [25]. For an individual center like the University Hospital of Salamanca which allotransplanted 998 patients, this includes only 40 DLBCL patients between 1995 and 2018 (Caballero, ESMO 2018). Clearly, such a center has the experience to safely provide this complex therapy to their patients, but only for few DLBCL patients. This indication, unchanged over >20 years, seems to be driven by its availability, and definitively needs an update with the new treatment options. Altogether, I conclude that the «allo community» has missed the opportunity to better define and establish this CI as an accepted option for r/r DLBCL patients in the lymphoma community.

## CARs vs. allo-HCT – a comparison (where possible)

The basis of allo-HCT to treat DLBCL is graft-versus-lymphoma (GVL) activity. Supporting evidence comes from observations of its effect in chemoresistant disease [26], that is abolished by T-cell depletion of the graft [27], and can be boosted by withdrawal of immunosuppression of donor lymphocyte infusion for relapses after allo-HCT [28]. For some, the role of allo-HCT appears to be consolidation of relapses/progressions after CAR-T treatment in eligible patients who respond to (targeted) salvage therapy [29]. In my understanding, CAR-T cell therapy is for the treatment of a symptomatic and palpable disease. Refractory lymphomas at transplant and short remission duration after a ASCT predict a poor disease control after allo-HCT. Among others, these factors, and also double- and double/triple-hit histology, do not affect CD19 CAR-T efficacy [30].

The conceptually different modality and mode of action of the two CI is informative. Whereas the GVL effect in allo-HCT is untargeted, the genetically engineered CARs specifically target a defined antigen in a major histocompatibility complex-independent fashion [31]. The design of the CARs has evolved of several generations to enhance efficacy and safety [32].

Both CI options share the limitations of patient selection, e.g. the data is positively biased because they are restricted to infused patients, thereby disregarding ineligible patients and early progressors. Allo-HCT is so far considered in the salvage setting, mainly after failure of autologous transplantation (and very rarely as an alternative to ASCT). Many of these patients will not qualify for allo-HCT due to refractory disease, lack of a suitable allogeneic donor, age, poor performance status and comorbidities. For allo-HCT, only 66% of all DLBCL patients for whom a donor search was initiated finally underwent transplantation. By an intention-to-transplant analysis, this results in a survival rate of only 25% [33].

A limitation of CAR-T therapies is the failure to manufacture the CAR-T product from autologous T-cells and that the clinical situation can deteriorate between leukapheresis and the availability of the CAR product. The latter can be overcome with a bridging that was allowed in JULIET [8, 9] (Tisa-Cel) and TRANSCEND001 [12] (Liso-Cel), but not ZUMA-1 [10, 11, 13] (Axi-Cel). In the real-world setting, this has and will be handled differently, and is likely to be beneficial for these patients.

**Toxicity – the killer argument against allo-HCT**  
CAR-T cell therapy is associated with significant toxicities [34]. They are related as the engineered T-cells target both malignant and normal B-cells, but there are

also yet inadequately understood mechanisms [35]. The toxicities include the cytokine release syndrome (CRS) ranging from low-grade symptoms to life-threatening multiorgan failure and hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), the CAR-T cell-related encephalopathy syndrome (CRES), as well as cytopenias, hypo-gammaglobulinemia and infections. The frequencies within the three products range from 37-93% (all grades) and 1-22% ( $\geq$ G3) for CRS and from 25-64% (all grades) and 15-28% ( $\geq$ G3) for CRES. With the experience of now more than 40 treated patients at the Inselspital, the range between the products is real, might be explained by the CAR designs [36], and in the trials in addition by the different toxicity scoring systems. However, although currently not in Switzerland, CARs can be given in an outpatient setting in selected patients. In terms of efficacy, but also toxicity, the real-world experience with the approved CARs largely confirmed the published data. This is particularly reassuring as older and patients with a higher risk for side-effects (poorer performance status, higher tumor burden and elevated pro-inflammatory parameters before CAR-infusion) [37, 38] have been treated in the real-world setting [39-41]. Interestingly, it seems that the observed toxicities are milder as tocilizumab and steroids are applied earlier [41]. Importantly, the use of steroids does not hamper the effect [42].

In sharp contrast, acute and long-term toxicities are clearly the limiting issue of allo-HCT. Despite the use of lower-intensity conditioning regimens and improved supportive care, NRM remains high at up to 30% at 2 years [29]. Besides neutropenic and opportunistic infections, microangiopathy and veno-occlusive disease, this is largely due to the GVHD. In addition, quality-of life is impaired by chronic GVHD in 30% of the surviving patients [29]. The toxicity has been acknowledged by Dolores Caballero who argued in favor of allo-HCT in a Controversy Session on the same topic as this ARENA at ESMO 2018. She could *not* convince the audience! The difference in the toxicity is also striking to us since we can now compare the performance status of our patients at the Inselspital when they leave the hospital after CARs or ASCT, and when we follow the few (mainly T-cell) lymphoma patients after allo-HCT.

## CAR-T – all problems solved?

The recently approved CARs are a new tool to treat r/r DLBCLs. The handling is challenging, and requires the skills of a multidisciplinary team. The full potential of CARs needs to be further explored, and we are eager to see the results of clinical trials that combine CARs e.g. with checkpoint inhibitors, in earlier lines or other entities [43]. Specifically, CAR-T cells are tested in second-line in three phase III trials for fit patients against the current standard

ASCT. Off-the-shelf allogeneic CARs might overcome a limitation of autologous products [44]. Finally, all CIs are challenged by various effective bi-specific antibodies with much easier logistics [45-47].

## Final conclusion

I'm convinced that CARs for the current labelled indications is the clear new standard, and allo-HCT is not a serious alternative. The likelihood of the benefit from the latter is as high as to die from this harsh procedure. In view of all facts, it is inexplicable why colleagues can still believe that nowadays, r/r R DLBCL patients would prefer an allo-HCT [29] unless they are misinformed. The question is not whether allo-HCT is an alternative to CARs, but what is the role of this CI for r/r B-cell lymphoma patients. Rather than looking back and just by defensive claims of allotransplanters, this shall be determined in adequate clinical trials.

## Acknowledgment

I thank T. Pabst for the critical review of this text.

## References

1. Davies A, et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMO DL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20: 649-662, 2019.
2. Gisselbrecht C, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 28: 4184-4190, 2010.
3. Crump M, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 130: 1800-1808, 2017.
4. Van Den Neste E, et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 52: 216-221, 2017.
5. Crump M, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 32: 3490-3496, 2014.
6. van Imhoff GW, et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol* 35: 544-551, 2017.
7. Gilli S, et al. BeEAM conditioning with bendamustine-replacing BCNU before autologous transplantation is safe and effective in lymphoma patients. *Ann Hematol* 96: 421-429, 2017.
8. Schuster SJ, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med* 377: 2545-2554, 2017.
9. Schuster SJ, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 380: 45-56, 2019.
10. Neelapu SS, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 377: 2531-2544, 2017.
11. Locke FL, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 20: 31-42, 2019.
12. Abramson JS, et al. Pivotal Safety and Efficacy Results from Transcend NHL 001, a Multicenter Phase 1 Study of Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) in Relapsed/Refractory (R/R) Large B Cell Lymphomas. *Blood* 134 (Suppl 1): 241-241, 2019.
13. Neelapu SS, et al. CD19-Loss with Preservation of Other B Cell Lineage Features in Patients with Large B Cell Lymphoma Who Relapsed Post-Axi-Cel. *Blood* 134 (Suppl 1): 203-203, 2019.
14. Tilly H, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26 (Suppl 5): v116-125, 2015.
15. Glass B, et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15: 757-766, 2014.
16. Fenske TS, et al. Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. *Br J Haematol* 174: 235-248, 2016.
17. van Kampen RJ, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 29: 1342-1348, 2011.
18. Rigacci L, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a GITMO study. *Ann Hematol* 91: 931-939, 2012.
19. Robinson SP, et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant* 51: 365-371, 2016.
20. Dreger P, et al. PTCy-based haploidentical vs matched related or unrelated donor reduced-intensity conditioning transplant for DLBCL. *Blood Adv* 3: 360-369, 2019.
21. Hamadani M, et al. Impact of pretransplantation conditioning regimens on outcomes of allogeneic transplantation for chemotherapy-unresponsive diffuse large B cell lymphoma and grade III follicular lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 19: 746-753, 2013.
22. Majhail NS, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 21: 1863-1869, 2015.
23. Duarte RF, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant* 54: 1525-1552, 2019.
24. Epperla N and Hamadani M. Hematopoietic cell transplantation for diffuse large B-cell and follicular lymphoma: Current controversies and advances. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 10: 277-284, 2017.
25. Passweg JR, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant* 52: 811-817, 2017.
26. Lambert JR, et al. Prognostic role of PET scanning before and after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoma. *Blood* 115: 2763-2768, 2010.
27. Glass B, et al. Reduced-intensity conditioning prior to allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells: the need for T cells early after transplantation to induce a graft-versus-lymphoma effect. *Bone Marrow Transplant* 34: 391-397, 2004.
28. Bishop MR, et al. Clinical evidence of a graft-versus-lymphoma effect against relapsed diffuse large B-cell lymphoma after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Ann Oncol* 19: 1935-1940, 2008.



29. Dreger P, et al. Cellular Immunotherapy for Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma in the Chimeric Antigen Receptor-Engineered T Cell Era: Still a Role for Allogeneic Transplantation? *Biol Blood Marrow Transplant* 26: e77-e85, 2020.
30. Tanase A, et al. Allogeneic and autologous stem cell transplantation for hepatosplenic T-cell lymphoma: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. *Leukemia* 29: 686-688, 2015.
31. Fesnak AD, June CH, and Levine BL. Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 16: 566-581, 2016.
32. van der Stegen SJ, Hamieh M, and Sadelain M. The pharmacology of second-generation chimeric antigen receptors. *Nat Rev Drug Discov* 14: 499-509, 2015.
33. Selberg L, et al. The impact of allogeneic hematopoietic cell transplantation on the mortality of poor-risk non-Hodgkin lymphoma: an intent-to-transplant analysis. *Bone Marrow Transplant*, 2020.
34. Neelapu SS, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 15: 47-62, 2018.
35. Hunter BD and Jacobson CA. CAR T-Cell Associated Neurotoxicity: Mechanisms, Clinicopathologic Correlates, and Future Directions. *J Natl Cancer Inst* 111: 646-654, 2019.
36. Pabst T, et al. Analysis of IL-6 serum levels and CAR-T cell specific digital PCR in the context of cytokine release syndrome (CRS). *Exp Hematol* 2020. DOI: 10.1016/j.exphem.2020.07.003.
37. Kochenderfer JN, et al. B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells. *Blood* 119: 2709-2720, 2012.
38. Faramand R, et al. Tumor Microenvironment Composition and Severe Cytokine Release Syndrome (CRS) Influence Toxicity in Patients with Large B-Cell Lymphoma Treated with Axicabtagene Ciloleucel. *Clin Cancer Res* 2020. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1434.
39. Pasquini MC, et al. Post-Marketing Use Outcomes of an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy, Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel), for the Treatment of Large B Cell Lymphoma (LBCL) in the United States (US). *Blood* 134 (Suppl 1): 764-764, 2019.
40. Jaglowski S, et al. Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Adults with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Real World Experience from the Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) Registry. *Blood* 134 (Suppl 1): 766-766, 2019.
41. Riedell PA, et al. A Multicenter Retrospective Analysis of Clinical Outcomes, Toxicities, and Patterns of Use in Institutions Utilizing Commercial Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel for Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Lymphomas. *Blood* 134 (Suppl 1): 1599-1599, 2019.
42. Topp M, et al. Earlier Steroid Use with Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients with Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma. *Blood* 134 (Suppl 1): 243-243, 2019.
43. Wang M, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 382: 1331-1342, 2020.
44. Neelapu SS, et al. First-in-human data of ALLO-501 and ALLO-647 in relapsed/refractory large B-cell or follicular lymphoma (R/R LBCL/FL): ALPHA study. *J Clin Oncol* 38 (15\_suppl): 8002-8002, 2020.
45. Jurczak W, et al. Phase IIa study of the CD19 antibody MOR208 in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 29: 1266-1272, 2018.
46. Salles G, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 21: 978-988, 2020.
47. Schuster SJ, et al. Mosunetuzumab Induces Complete Remissions in Poor Prognosis Non-Hodgkin Lymphoma Patients, Including Those Who Are Resistant to or Relapsing After Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapies, and Is Active in Treatment through Multiple Lines. *Blood* 134 (Suppl 1): 6-6, 2019.

## Correspondence:

PD Dr. med. Urban Novak  
Senior Consultant & Head of the Outpatient Clinic  
Inselspital, University Hospital of Bern  
urban.novak@insel.ch

## CAR-T won't replace allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – CONTRA

Prof. Dr. med. Georg Stüssi, Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, Bellinzona, Switzerland

### Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a rescue therapy for patients with advanced stage Hodgkin and Non-Hodgkin's lymphoma [1]. It offers a curative potential, but it comes at a prize of a relatively high peritransplant morbidity and mortality. The field of lymphoma treatment currently is undergoing profound changes with the introduction of new and targeted pharmacological treatments and the advent of genetically modified T-cells (CAR-T cells).

The CAR-T cell technology has a high therapeutic potential with relatively low treatment associated mortality. It offers a curative potential and leads to complete remissions in an unprecedented high number of patients, particularly for relapsed/refractory patients, which traditionally have very limited therapeutic options [2]. By that it certainly questions the role of both autologous and allogeneic HSCT in the treatment of lymphoma patients.

Lymphoma comprises approximately 13% of the allogeneic HSCT in Europe with similar numbers in Switzerland [3]. CAR-T cell therapy has been introduced in Swiss centers in the last 1-2 years. So far, the number of allogeneic HSCT for lymphoma patients has remained stable with 29/256 (11%) allogeneic HSCT for lymphoma patients in 2019. However, only a limited number of centers have already started their CAR-T cell programs, therefore, the real impact of the new treatment modality is most likely not yet reflected by these numbers. It seems reasonable, that CAR-T cells will reduce in the next few years the number of allogeneic HSCT performed for lymphoma patients. However, despite the high therapeutic potential of CAR-T cells, they will not replace allogeneic HSCT for lymphoma patients in the nearer future for the following reasons:

1. CAR-T cells still have rather limited indications.
2. Relapses after CAR-T cell therapy are frequent.
3. High costs and reimbursement issues might not allow CAR-T cells in all countries.

### CAR-T cells have limited indications

Current indications for CAR-T cell therapy for lymphomas are diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), primary mediastinal lymphomas (PMCL) and transformed follicular lymphomas (TFL) after two or more prior lines of systemic therapy [4, 5]. Based on the ZUMA-2 trial testing CAR-T cell therapy for relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL) the FDA has recently granted accelerated approval and it is currently under assessment in the EMA [6]. Moreover, the not yet published Transcend-NHL-001 trial included follicular lymphoma grade IIIB and transformed DLBCL. Importantly, patients with active CNS disease and patients after allogeneic HSCT could also be included into the trial. More indication, especially in indolent lymphomas will hopefully be emerging in the nearer future [7]. Indeed, multiple clinical CAR-T cell therapy-based trials are ongoing, including trials that compare autologous HSCT and CAR-T cells. However, many of these studies are still quite preliminary and it will take time until the data are sufficiently mature to grant access by the health authorities.

Allogeneic HSCT is considered standard of care for patients with mantle cell and follicular lymphoma both beyond the first CR and after failure of autologous HSCT, DLBCL after autologous HSCT, T-cell lymphomas in chemo sensitive second remissions, poor risk CLL and relapsed Hodgkin's lymphoma after autologous HSCT [8]. These indications are based largely on low-quality studies and the German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) recently released a report stating that the benefit of allogeneic HSCT over palliative therapy in aggressive non-Hodgkin lymphoma remains unclear [9].

Yet, allogeneic HSCT remains in many situations the only therapeutic option available and should be offered to patients fulfilling the criteria for this treatment modality. This is for instance the case in T-cell lymphoma, where currently no CAR-T cell treatment is available. Indeed, the development of CAR-T cells for T-cell lymphomas faces several challenges including the limited possibilities

to differentiate between polyclonal and malignant T-lymphocytes due to shared T-cell antigens, long-lasting T-cell immunodeficiency, and CAR transduction of malignant cells if CAR-T are manufactured in the autologous setting [10]. On the other hand, patients with T-cell lymphomas are at high-risk for relapses after conventional chemotherapy, and almost all studies suggest a high therapeutic benefit of allogeneic HSCT, although with a selection bias inherent to all retrospective studies. Thus, for the time being allogeneic HSCT remains the preferred option to achieve long-term remissions in patients with these rare lymphoma entities.

## Relapses after CAR-T cell therapy are frequent

CAR-T cells in the treatment of aggressive lymphoma are associated with high initial remission rates. In clinical trials, overall response rates ranged from 52-93% and the complete remission rates from 41-67%. However, a significant proportion of patients will eventually relapse. In the ZUMA-1 trial the median duration of remission was 11.1 month and the progression-free survival 5.9 months and the three-year overall survival 47% [11]. In the Juliet trial the 2-year progression-free survival was approximately 40%. Likewise, patients with mantle-cell lymphoma have a progression-free survival of 60% after 12 months [6]. These data show, that 50-60% of patients will relapse after CAR-T cells with most relapses occurring early after treatment and that a significant proportion of patients will need further treatment after CAR-T cells.

Patients initially responding to CAR-T cells evade immune surveillance by CAR-T cells losing their initial deep responses, which leads to disease recurrence as either CD19-positive or CD19-negative relapse. Since allogeneic HSCT represents a non-target specific immunological therapy, it seems to be a suitable option, providing the only established curative treatment for aggressive hematologic malignancies [12]. In aggressive lymphoma long-term overall survival for allogeneic HSCT in patients relapsed after autologous HSCT is approximately 30-40%, while currently no data are available of clinical outcome of patients receiving allogeneic HSCT after treatment with CAR-T cells [13, 14]. Nevertheless, since patients after CAR-T cell treatment still face a considerable risk of relapse some centers even use a combined approach with allogeneic HSCT directly following CAR-T cells demonstrating that the incidence of adverse events, infections, graft-versus-host disease and hematopoietic recovery in patients undergoing allo-HCT after CAR-T cell therapy are comparable to those in patients without previous exposure to CAR-T cell therapy [15].

## High costs and reimbursement issues might not allow CAR-T cells in all countries

There is understandable excitement about the therapeutic potential of CAR-T cells. Yet, the costs of the treatment are challenging the health care systems of many countries. In Switzerland, the cost of a CAR-T cell product is roughly 350'000 CHF, not including the hospital costs, which are often very important given the considerable proportion of patients requiring intensive care unit [16]. Of course, also the cost of autologous and allogeneic HSCT are important, but clearly inferior compared to CAR-T cells. Autologous and allogeneic HSCT add up to a total in- and outpatient treatment costs of \$100'000 and \$200'000, respectively [17]. Therefore, administering CAR-T to all indicated patients would increase US health care spending by \$2 billion dollars annually over the first 5 years [18]. These numbers highlight the unprecedented challenges to be faced by the health care systems implementing this new treatment option and that many lower-income countries may not have the possibility to do so. Given the lower costs, it is understandable that some countries will continue with allogeneic HSCT, as it has also been observed with tyrosine kinase inhibitor treatment in CML some years ago.

## Conclusions

CAR-T cells represent a very promising new treatment strategy in patients with a very dismal prognosis. It is beyond any doubt that CAR-T cells, together with other innovative new treatments are and will profoundly change our treatment algorithms for patients with lymphomas. Nevertheless, allogeneic HSCT will continue to have a role in lymphoma patients often being the only, or most cost-effective treatment that can be offered to patients. Moreover, it offers often the only option in patients relapsing after CAR-T cell treatment. Thus, CAR-T cells won't replace allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, but rather add therapeutic arm to offer for patients with malignant lymphomas.

## References

1. Hunter BD, Chen Y-B, Jacobson CA. Allogeneic Stem Cell Transplantation and Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for the Treatment of Non-Hodgkin Lymphoma. *Hematology Oncol Clin North Am* 33: 687-705, 2019.
2. Vitale C, Strati P. CAR T-Cell Therapy for B-Cell non-Hodgkin Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia: Clinical Trials and Real-World Experiences. *Frontiers Oncol* 10: 849, 2020.
3. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant* 51: 786-792, 2016.
4. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *New Engl J Med* 377: 2531-2544, 2017.
5. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New Engl J Med* 380: 45-56, 2019.



6. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *New Engl J Med* 382: 1331–1342, 2020.
7. Frey NV, Gill S, Hexner EO, et al. Long-Term Outcomes From a Randomized Dose Optimization Study of Chimeric Antigen Receptor Modified T Cells in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 38: 2862–2871, 2020.
8. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 21: 1863–1869, 2015.
9. Allogeneic stem cell transplantation in aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma and in T-cell non-Hodgkin lymphoma. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); Nov 2019.
10. Scarfò I, Frigault MJ, Maus MV. CAR-Based Approaches to Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Frontiers Oncol* 9: 259, 2019.
11. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 20: 31–42, 2018.
12. Bouziana S, Bouzianas D. Exploring the dilemma of allogeneic HCT after CAR T-cell therapy: To transplant or not? *Biol Blood Marrow Transplant* 26: e183–e191, 2020.
13. Dreger P, Sureda A, Ahn KW, et al. PTCy-based haploidentical vs matched related or unrelated donor reduced-intensity conditioning transplant for DLBCL. *Blood Adv* 3: 360–369, 2019.
14. Kampen RJW van, Canals C, Schouten HC, et al. Allogeneic Stem-Cell Transplantation As Salvage Therapy for Patients With Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma Relapsing After an Autologous Stem-Cell Transplantation: An Analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 29: 1342–1348, 2011.
15. Shadman M, Gauthier J, Hay KA, et al. Safety of allogeneic hematopoietic cell transplant in adults after CD19-targeted CAR T-cell therapy. *Blood Adv* 3: 3062–3069, 2019.
16. Prasad V. Tisagenlecleucel — the first approved CAR-T-cell therapy: implications for payers and policy makers. *Nat Rev Clin Oncol* 15: 11–12, 2018.
17. Majhail NS, Mau LW, Denzen EM, Arneson TJ. Costs of autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation in the United States: a study using a large National Private Claims Database. *Bone Marrow Transpl* 48: 294–300, 2013.
18. Lin JK, Muffly LS, Spinner MA, et al. Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Multiply Relapsed or Refractory Adult Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 37: 2105–2119, 2019.

## Correspondence:

Prof. Dr. med. Georg Stüssi  
Oncology Institute of Southern Switzerland (IOSI)  
Ospedal San Giovanni  
CH-6500 Bellinzona  
georg.stuessi@eoc.ch

## Molecular Diagnosis for DLBCL: Are We Already Beyond the WHO - Classification?

S. Dirnhofer, T. Menter & A. Tzankov

SAKK Swiss Lymphoma Reference Center and Institute of Medical Genetics and Pathology  
University Hospital Basel, University of Basel, Basel, Switzerland

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is an aggressive lymphoid neoplasm. It is the most common solid hematologic malignancy world-wide, comprising approximately 35-40% of all lymphomas. It is clinically, morphologically, phenotypically and genetically very heterogeneous. With current standard immune-chemotherapy (rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone; R-CHOP), about 65% of DLBCL patients can be cured, the remainder succumb to the disease. However, for approximately 20 years, i.e. since the addition of R to the CHOP-backbone, no further therapeutic improvement has been achieved. It is hoped that refinement of diagnostic criteria and identification of specific molecular subtypes will change the therapeutic approach in the future allowing tailored treatment e.g. aiming at counteracting key genetic aberrations.

### WHO-classification

The recently updated fourth edition of the WHO-classification [1] has taken into account the heterogeneity of DLBCL. Several morphologic variants, molecular subtypes and distinct disease entities of large B-cell lymphomas are recognized. Based on clinical, morphological, phenotypic and biological features, 13 subtypes are now being designated as specific entities (Tab. 1). However, many cases that are biologically heterogeneous but for which there are no generally accepted criteria for further subdivision remain in the DLBCL, not otherwise specified (NOS)-group, which constitutes most DLBCL. This mini-review will focus on DLBCL, NOS.

By the use of gene expression profiling (GEP) two groups of DLBCL, NOS corresponding to different stages of B-cell differentiation (cell of origin, COO) can be identified: activated B-cell type (ABC), accounting for 30-40% and germinal center B-cell type (GCB), accounting for approximately 40-50% of all DLBCL, respectively. In addition, there is also an unclassifiable group (15%). In most retrospective clinical studies, the ABC-type has been associated with a worse outcome. Because it was assumed at the time of publication of the current WHO-classification

#### • DLBCL, NOS

- T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
- Intravascular large B-cell lymphoma
- Primary DLBCL of the CNS
- Primary cutaneous DLBCL, leg-type
- Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
- EBV-positive DLBCL, NOS
- Large B-cell lymphoma with *IRF4* rearrangements
- DLBCL associated with chronic inflammation
- ALK-positive large B-cell lymphoma
- Plasmablastic lymphoma
- HHV8-positive DLBCL
- Primary effusion lymphoma
- High grade B-cell lymphoma (HGBL):  
HGBCL, with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements  
HGBCL, NOS
- B-cell lymphoma, unclassifiable, intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma

Tab. 1. Large B-cell lymphomas – WHO 2017.

(2017) that COO subtype-specific therapies will be incorporated into clinical practice in the near future (although hitherto all prospective studies were negative [2]), identification of these subtypes at initial diagnosis is now mandatory. Since GEP is not a routine diagnostic test, immunohistochemistry is considered acceptable [3].

An important new feature in the group of large B-cell lymphomas is the category of high-grade B-cell lymphoma (HGBL). This includes all large B-cell lymphomas with concurrent *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements (called «double- or triple-hit lymphomas»), irrespective of their morphological appearance [4], and cases that appear blastoid or intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma (BL), called HGBL, NOS. Both HGBL subtypes have a considerably worse prognosis compared to DLBCL, NOS and most patients seem to be undertreated with R-CHOP.

## Molecular classification

### Gene expression profiling (GEP)

It was to be expected that the *MYC/BCL2* (or *BCL6*) double-hit concept is an oversimplification to identify aggressive variants of DLBCL. Aside from gene translocations, activation of oncogenes can be the net effect of multiple other mechanisms such as gene amplifications, point mutations, transcriptional and post-transcriptional regulations. As a corollary, in 2018 two independent studies using refined GEP identified high-risk DLBCL patients.

With the use of a 70-gene «Burkitt lymphoma-like» signature, Sha et al. defined a molecular high-grade group (MHG) [5]. When applying it to 928 DLBCL patients, 83 (9%) «hidden» MHG cases were identified, most (75) within the GCB group.

Ennishi et al. used a 104-gene signature derived from genes differentially expressed between *MYC/BCL2* double-hit (DHITsig) and non-double-hit GCB-DLBCL [6]. In a study with 157 GCB-DLBCL, the DHITsig assigned 27% of the tumors to this high-risk group. As expected, most double-hit lymphomas were identified but also many non-double-hit lymphomas, which otherwise would have been missed by mere gene rearrangement analysis (about 50% of the patients).

These two studies suggest that a proportion (10-25%) of GCB-DLBCL have genetic or even epigenetic aberrations, other than translocations involving *MYC* and *BCL2*, which also result in a DHIT/MHG signature and, most importantly, are linked to the same dismal prognosis that applies to the newly defined WHO-category of HGBL with concurrent *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements. Indeed, DLBCL harboring the DHL or MHG signature had an inferior prognosis compared with other GCB-DLBCL, which have an excellent prognosis when adjusted for the two high-risk GEP (5 year OS > 80%).

These findings unmask a very important additional clinical and molecular heterogeneity within the COO-subgroups, which is being increasingly elucidated using integrated genomic analyses (see below). Actually, many recurrent mutations and copy number aberrations have been identified in DLBCL, some of which cluster within and refine the COO-subgroups, while others occur independently.

### Genetic dissection

In the last 3 years comprehensive genetic analyses including exome and transcriptome sequencing, DNA copy number alterations, structural variants and targeted se-

quencing of roughly 2000 primary DLBCL cases have been performed [7-9]. These groundbreaking studies revealed a striking genetic heterogeneity with more than 150 driver genes identified and, on average, 10-20 different genetic alterations per tumor [7, 8].

Based on shared genetic abnormalities of 574 DLBCL («NCI cohort»), Schmitz et al. identified four genetic subtypes, termed MCD (based on the co-occurrence of *MYD88* L265P and *CD79B* mutations), BN2 (based on *BCL6* translocations and *NOTCH2* mutations), N1 (based on *NOTCH1* mutations), and EZB (based on *EZH2* mutations and *BCL2* translocations) [10]. This study suggested also that the gene-expression defined molecular subgroups of DLBCL cluster within distinct genetic subtypes, e.g. ABC within the MCD and GCB within the EZB subgroups. However, about 50% of the cases could not be genetically subclassified.

Using consensus clustering of 304 primary DLBCL («Harvard cohort»), Chapuy et al. identified 5 molecular subtypes with coordinate genetic signatures, termed C1 – C5 [8]. These consisted of a high-risk ABC-subgroup (C5) with rather uniform *18q* (*BCL2*-locus) gains, and frequent *MYD88* L265P and *CD79B* mutations, a low-risk ABC-subgroup (C1) with marginal zone B-cell lymphoma-like mutational profile (i.e. *BCL6* rearrangements, *NOTCH2*, *SPEN*, *BCL10*, *TNFAIP3* and *FAS* as well as non-L265P *MYD88* mutations), two distinct subsets of GCB-DLBCL with different prognoses (i.e. the prognostically poor C3 with *BCL2* translocations, accompanied by chromatin modifier gene mutations and *PTEN* loss, and the prognostically beneficial C4 with histone gene-, immunescape gene- and *JAK/STAT/BRAF* mutations), and a COO-independent subgroup (C2) with *TP53/CDKN2A/RB1* losses and resulting profound genomic instability. In this cohort of 304 DLBCL only a minority of 12 cases could not be assigned to a specific cluster due to the lack of defining genetic alterations.

Importantly, in both cohorts, the genetic subtypes with concurrent *MYD88* L265P and *CD79B* mutations were invariably associated with distinct gene expression profiles, immune microenvironments and worse outcome.

In a next step, Wright and co-workers used the «NCI-cohort» data set as a «seed» to develop an algorithm (LymphGen) that calculates the probability by which a given DLBCL belongs to one of seven genetic subtypes based on its genetic features [11]. This «probabilistic» approach takes into consideration that lymphomas may have acquired more than one genetic profile during their evolution. This LymphGen algorithm was able to genetically classify 63% (329/574) of the cases. In addition to



the 4 subtypes mentioned above (MCD, BN2, EZB and N1), there was ST2 (named for recurrent *SGK1* and *TET2* mutations), and A53 (based on *TP53* mutations/deletions and resulting aneuploidy, corresponding to C2 of the «Harvard cohort»). Still 37% of all DLBCL could not be subclassified due to lack of defining genetic features. The LymphGen algorithm was then validated using the «Harvard cohort» [8] and the cohort that was previously used to identify poor prognosis GEP signatures [6]. The overall concordance was excellent. Interestingly, it appeared that several DLBCL subtypes are genetically related to distinct indolent lymphomas (e.g. follicular lymphomas, marginal zone B-cell lymphomas), suggesting that these subtypes may arise from clinically occult precursors. The seven genetic subtypes also demonstrated distinct gene expression profiles, microenvironmental composition, functional dependency on signaling pathways and outcomes. Within each cohort, MCD had an inferior survival while BN2 and ST2 groups were favorable. While MCD and EZB subgroups outperformed COO to predict outcome, it became also evident that within genetic subgroups such as BN2 and A53, the COO (ABC vs GCB) still had a significantly different effect on survival. This underlines that tumor genotype and phenotype must both be considered when predicting response to therapy.

### Clinico-pathologic dependence of DLBCL molecular heterogeneity

Importantly, the prognostic impact of genetic heterogeneity of DLBCL is still dependent on the individual clinico-pathological patient settings as nicely illustrated in immunodeficiency-associated and post-transplant DLBCL, DLBCL associated with chronic inflammation, and DLBCL associated with fluid overload. Considering management, all these DLBCL benefit from decreasing the immunosuppression, adjuvant surgical treatment of the underlying inflammatory condition or surgical and medical treatment of the fluid overload. Despite commonly being associated with Epstein-Barr virus-infection, and often displaying *MYC* amplifications and *TP53* mutations, these lymphomas not always run a very aggressive course [12-15]. Considering immunodeficiency-associated DLBCL, it is obvious that these should not be diagnosed in a «vacuum» without knowledge of the patient's context. This is of clinical significance, since these cases not only virologically and genetically differ from their immunoproticient equivalents, but also often require a specific management [16].

### Summary

Shortly after the release of the updated WHO-classification in 2017 several seminal expression profiling and multiplatform genomic studies have revealed that DLBCL can be subdivided into biologically and prognostically mean-

ingful molecular subtypes. Functional analysis of oncogenic pathways identified suggest distinct sensitivities to targeted treatment approaches (Fig. 1), which will guide the development of precision therapies in the near future. It seems that the identification of specific molecular subsets of DLBCL will steadily moving therapeutic management away from the traditional «one-size-fits-all» approach in DLBCL. Importantly, based on this increasing body of evidence for the importance of mutation-based classifiers in DLBCL, properly designed NGS applications will enter routine practice [17].

### References

1. Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2017.
2. Iacoboni G, Zucca E, Ghielmini M, Stathis A. Methodology of clinical trials evaluating the incorporation of new drugs in the first-line treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): a critical review. *Ann Oncol* 29: 1120-1129, 2018.
3. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 103: 275-282, 2004.
4. Scott DW, King RL, Staiger AM, et al. High-grade B-cell lymphoma with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology. *Blood* 131: 2060-2064, 2018.
5. Sha C, Barrans S, Cucco F, et al. Molecular High-Grade B-Cell Lymphoma: Defining a Poor-Risk Group That Requires Different Approaches to Therapy. *J Clin Oncol* 37: 202-212, 2019.
6. Ennishi D, Jiang A, Boyle M, et al. Double-Hit Gene Expression Signature Defines a Distinct Subgroup of Germinal Center B-Cell-Like Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 37: 190-201, 2019.
7. Reddy A, Zhang J, Davis NS, et al. Genetic and Functional Drivers of Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Cell* 171: 481-494 e15, 2017.
8. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med* 24: 679-690, 2018.
9. Xu-Monette ZY, Zhang H, Zhu F, et al. A refined cell-of-origin classifier with targeted NGS and artificial intelligence shows robust predictive value in DLBCL. *Blood Adv* 4: 3391-3404, 2020.
10. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 378: 1396-1407, 2018.
11. Wright GW, Huang DW, Phelan JD, et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. *Cancer Cell* 37: 551-568 e14, 2020.
12. Copie-Bergman C, Niedobitek G, Mangham DC, et al. Epstein-Barr virus in B-cell lymphomas associated with chronic suppurative inflammation. *J Pathol* 183: 287-292, 1997.
13. Cheuk W, Chan AC, Chan JK, et al. Metallic implant-associated lymphoma: a distinct subgroup of large B-cell lymphoma related to pyothorax-associated lymphoma? *Am J Surg Pathol* 29: 832-836, 2005.
14. Alexanian S, Said J, Lones M, Pullarkar ST. KSHV/HHV8-negative effusion-based lymphoma, a distinct entity associated with fluid overload states. *Am J Surg Pathol* 37: 241-249, 2013.

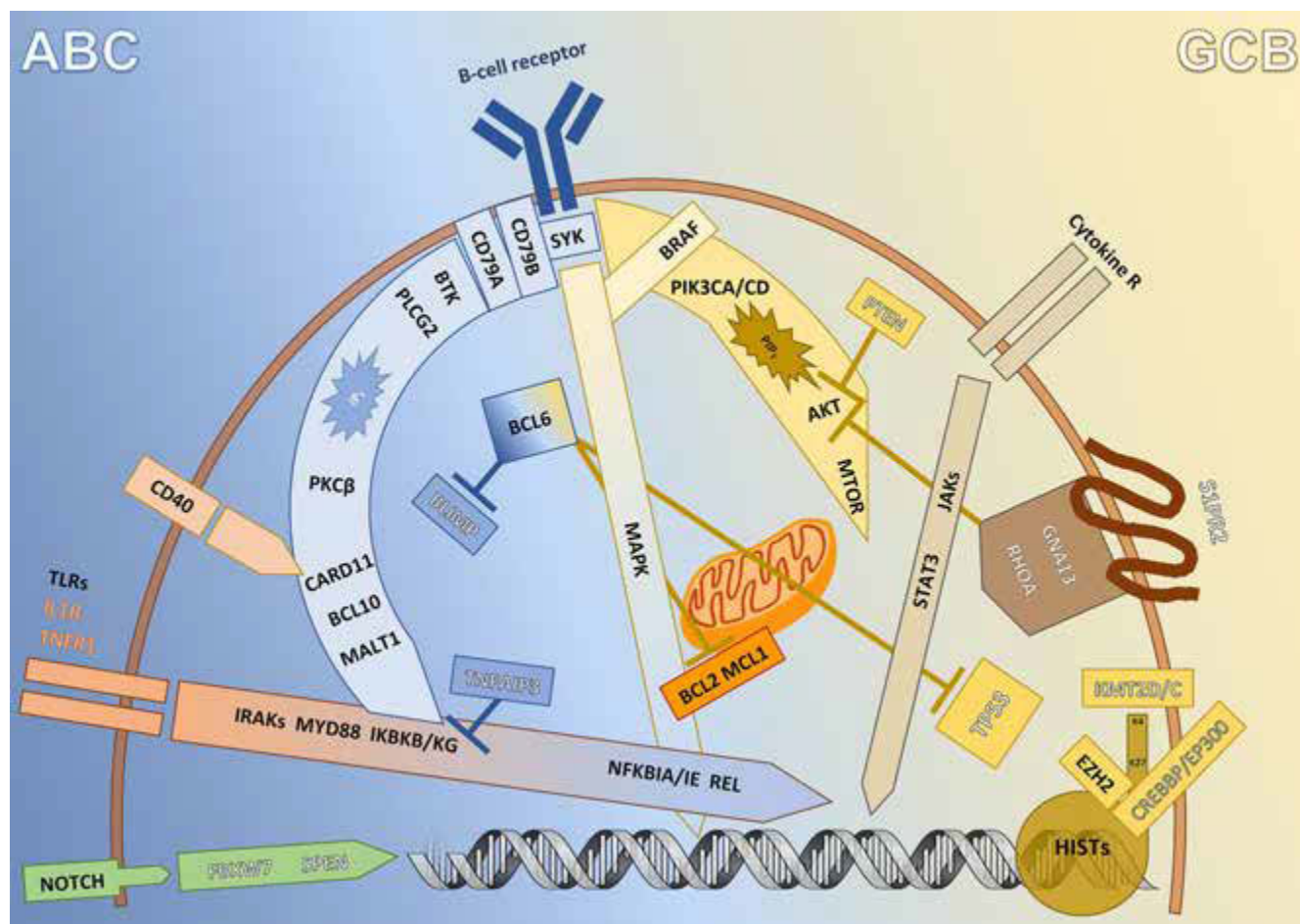


Fig. 1. Summary of pathways affected by point mutations and structural or copy-number gene aberrations in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in the context of cell-of-origin; the more left-handed a compound appears, the more likely its genetic aberration is encounterable in ABC DLBCL, the more right, the more in GCB. Genetic aberrations leading to decreased protein function are delineated in white letters, such leading to gain of function in black. Some genes, such as e.g. BCL2, are hit by different mechanisms in ABC (gene amplifications) and GCB DLBCL (gene translocations). Clockwise, from the lower left to the lower right, one may roughly percept the «NCI cohort» and «Harvard cohort» molecular subtypes, i.e. N1, BN2/C1, MCD/C5, C3, A53/C2 and EZH/C4. Some of the affected pathways may be specifically therapeutically targeted.

15. Wu W, Youm W, Rezk SA, Zhao X. Human herpesvirus 8-unrelated primary effusion lymphoma-like lymphoma: report of a rare case and review of 54 cases in the literature. *Am J Clin Pathol* 140: 258-273, 2013.
16. Menter T, Juskevicius D, Alikian M, et al. Mutational landscape of B-cell post-transplant lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol* 178: 48-56, 2017.
17. Pillonel V, Juskevicius D, Bihl M, et al. Routine next generation sequencing of lymphoid malignancies: clinical utility and challenges from a 3-Year practical experience. *Leuk Lymphoma* 2020 Jul 4;1-16. doi: 10.1080/10428194.2020.1786560.

### Conflict of interest

The authors declare to have no competing interests.

### Correspondence:

Prof. Dr. med. Stefan Dirnhofer  
Institute of Medical Genetics and Pathology  
Schönbeinstrasse 40, CH-4031 Basel  
stefan.dirnhofer@usb.ch

## Refined Prognostic Utility of the PET Scans in DLBCL: Post-Hoc Analysis of the SAKK 38/07 Study

Luca Ceriani<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup> Nuclear Medicine and PET/CT Centre, Imaging Institute of Southern Switzerland, Lugano, Switzerland

<sup>2</sup> Institute of Oncology Research (IOR), Bellinzona Switzerland

<sup>3</sup> Faculty of Biomedical Sciences, Università della Svizzera Italiana (USI), Lugano, Switzerland

### Introduction

The post-hoc analysis of SAKK 38/07 study demonstrated the prognostic power of the quantitative baseline PET parameters for identification of high-risk patients with DLBCL. The analysis confirmed that the same parameters maintained a prognostic validity also at the interim PET after two cycles of R-CHOP. In addition, their combination may generate prognostic models that may allow to early discriminate refractory disease and to drive risk-adjusted treatment approaches in patients with DLBCL.

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified is worldwide the most common subtype of lymphoma and comprises approximately one third of the non-Hodgkin lymphomas (NHL) in Western countries [1]. This histologic subtype is, however, very heterogeneous with variable molecular, pathological and clinical features [2-3].

The addition of rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) to the standard chemotherapy regimen (CHOP: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone), has improved the outcome in patients with DLBCL [4]. However, a relevant portion of patients still experience treatment failure [5].

Nowadays, (18)F-fluorodeoxyglucose (18FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) represents the standard for staging and therapeutic response assessment in DLBCL [6]. In fact, the PET/CT scan at the end-of-treatment is the best predictor of DLBCL outcome and its visual evaluation is based on a five-point scale (Deauville score), where a score of  $\leq 3$  represents the standard definition of complete remission [6, 7].

The SAKK38/07 study contributed to validate this definition of complete metabolic response demonstrating that patients with DLBCL achieving a DS 1 to 3 in the PET/CT assessment performed after the end of treatment had better 2y-EFS than that of patients with residual PET positive lesions defined by an uptake > the liver activity (DS 4 and 5) [8].

Repeated imaging studies after one-to-three R-CHOP cycles (interim PET/CT) have been proposed to early identify non-responders and to guide treatment decisions. The Deauville 5-points scale, originally developed to assess interim PET imaging in lymphoma [9], has been widely applied in clinical trials with controversial results that limited the role of interim PET as a reliable early prognostic factor in DLBCL [10-12].

The SAKK 38/07 study, designed to prospectively define the prognostic value of interim PET/CT scans in patients with DLBCL, failed to show a clinical utility of an incomplete metabolic response (DS 4 to 5) in predicting overall survival after 2 and 4-cycles of R-CHOP 14 [8].

With the same cut-point, also after a follow-up longer than 5 years, the clinical utility of interim PET in this cohort of patients remains controversial [13].

Nevertheless, the new post-hoc analysis showed that DS5 at interim PET (defined as >2 times above the liver SUVmax) may represent a better cut-off point for the early identification of a poor prognosis subset of patients after two cycles of R-CHOP [13].

In fact, the patients with a positive score (DS 5) showed a significantly worse 5-year PFS than those with negative interim PET (54% vs. 79% at 5 years; HR, 2.9 with 95%CI, 1.2-6.9; log-rank test  $P=0.0104$ ) (Fig. 1A). This new classification of response assessment had also a much better capacity to identify a subset of patients with shorter 5-year OS (52% vs. 90% at 5 years; HR, 5.9 with 95%CI, 2.4-14.4; log-rank test  $P < 0.0001$ ) (Fig. 1B).

These results also suggest that a purely visual definition of DS should be replaced by a semi-quantitative evaluation that may provide a more precise and reproducible assessment of the DS 4 and 5.

The new analysis confirmed that  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$  at interim PET could be a valid tool for a dynamic evaluation. This finding is in keeping with prior studies conducted to improve specificity and reproducibility of interim PET by



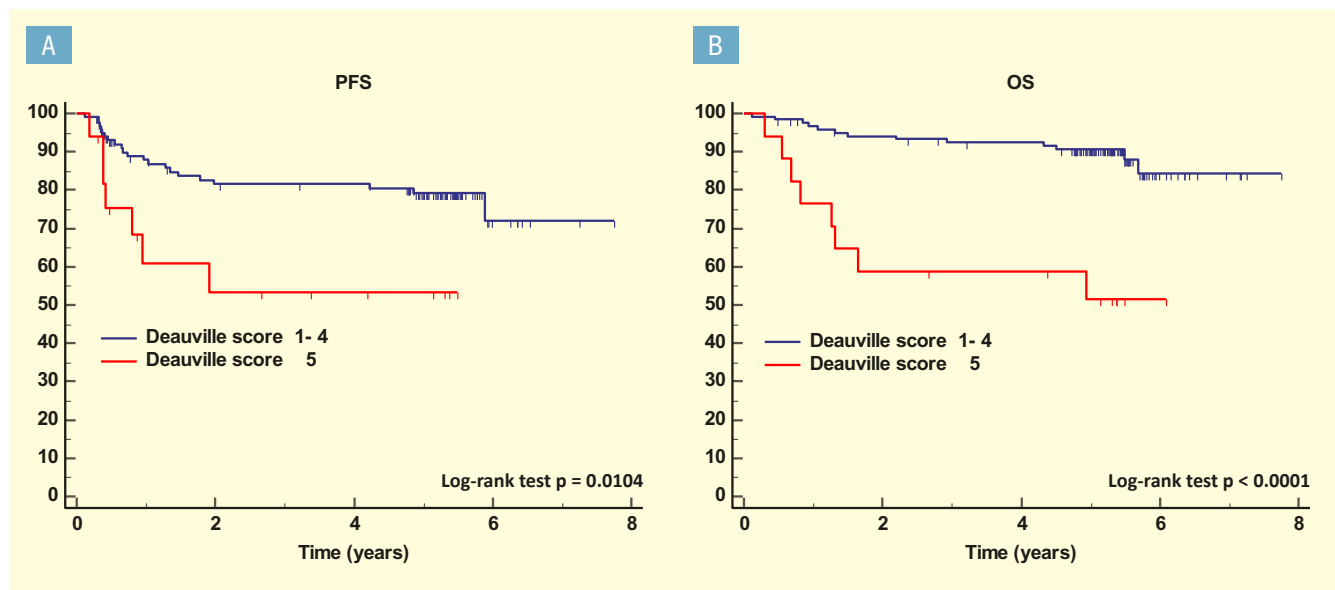


Fig. 1. A) Kaplan-Meier estimates of progression free survival (PFS) and B) overall survival (OS) according to Deauville score at interim PET/CT after 2 cycles of immunochemotherapy dichotomized at a cut-off point below 2 times the liver SUVmax (DS 1-4 vs 5).

using more quantitative approaches that were based on a «standard» SUVmax decrease >66% between baseline and interim scans after two cycles of treatment [14-15].

A  $\Delta$ SUVmax >66% was a good predictor of good outcome with NPV of 83% for 5-year PFS and 91% for 5-year OS but demonstrated an unsatisfactory PPV of 44% and 50%, respectively.

However, since significant proportion of cases are not cured with R-CHOP, the identification of this subgroup of patients before the beginning of the treatment remains the primary step to improve their chance of cure. Although several prognostic systems have been developed for DLBCL and improved in recent years – the most widely used is the International Prognostic Index (IPI) [16-18] –, novel biomarkers are still needed to better identify patients who could benefit from more aggressive therapeutic approaches.

Several quantitative parameters derived from baseline PET/CT – including the maximum standardized uptake value (SUVmax), the total lesion glycolysis (TLG) and the metabolic tumor volume (MTV) – seem promising biomarkers in various lymphoma subtypes [19-20]. In particular, some studies reported that an elevated MTV value is a good predictor of poor outcome in patients with DLBCL [21-23]. In addition, metabolic heterogeneity (MH), a functional PET parameter with known prognostic value in solid tumors, may also have a role in lymphomas [24].

In the SAKK 38/07 study [25] an elevated baseline MTV was the best predictor of outcome: PFS at 5 years was 83%

for patients with low MTV vs. 61 % for those with high MTV (log-rank test,  $P=0.0005$ ) while OS was 91% vs. 65% (log-rank test,  $P=0.0001$ ), respectively. Outcome at 5 years was anticipated by dichotomized MTV with very high NPV (86% and 90% for PFS and OS, respectively) but lower PPV (40% for PFS and 35% for OS, respectively). MTV overperformed standard prognostic indices (IPI, R-IPI and NCCN-IPI) although at univariable analysis, a significant association was found between baseline MTV and some dichotomized IPI factors (serum lactate dehydrogenase (LDH), extra-nodal disease and stage). MTV retained statistical significance for both OS (HR= 4.4; 95%CI, 1.9-10;  $P<0.001$ ) and PFS (HR= 3.4; 95%CI, 1.6-7.0;  $P=0.001$ ) at multivariable analysis after controlling for the prognostic indices.

Elevated TLG was also significantly associated with worse PFS and OS, while SUVmax and MH had no impact on outcomes. However, when the analysis was limited to the subset of patients with high MTV, elevated MH was associated with shorter PFS ( $P=0.02$ ) and OS ( $P=0.009$ ).

Taking into account this evidence, the prognostic impact of a model integrating MTV and MH was explored. The combination of these two parameters improved the performance of MTV alone to predict treatment outcome (log-rank test for trend,  $P<0.001$  for both PFS and OS). Among the patients with high MTV, those with high MH showed a significantly higher risk of progression (HR=5.6; 95%CI, 1.8-17) and death (HR=9.5; 95%CI,

1.7-52). The PPV of this prognostic model for the definition of the poorer risk patients was 57% for PFS and 62% for OS, respectively. This model was validated with comparable results in an independent cohort of 113 patients with DLBCL treated with R-CHOP 21 [25].

With respect to the quantitative parameters, the SAKK 38/07 study showed that absolute values of MTV and TLG maintained at the interim PET the prognostic validity they had in baseline scans and that SUVmax at interim is a powerful outcome predictor [13]. These dichotomized parameters appeared equally able to stratify patients after two cycles of R-CHOP: values below the respective cut-points identified patients with better PFS and OS than those with more extensive and metabolically more active residual disease. Overall, SUVmax, MTV and TLG showed high negative predictive values (>80% for PFS and >90% for OS) with, however, relatively low positive predictive values (ranging from 27 to 43%). In particular, compared to  $\Delta\text{SUVmax} > 66\%$ , SUVmax at interim PET had analogous high predictive capacity for both OS and PFS.

MH also confirmed a prognostic utility on interim scans but the meaning of its integration in DLBCL prognostic models requires further investigations.

These results indicate that interim staging with PET/CT may provide prognostic indices particularly useful in patients who for any reason did not have baseline PET scans,

where  $\Delta\text{SUVmax}$  cannot be obtained and interpretation of DS may be hampered by the lack of prior scans.

Recent published experiences suggested that improved prognostic models might also be derived from the combination of baseline MTV or TLG and early response on interim PET/CT [26-28]. In the SAKK 38/07 study post-hoc analysis also this hypothesis was explored [13].

At multivariable analysis (stepwise Cox regression), including all the individual dichotomized parameters estimated at baseline and interim PET and significantly associated (log-rank test) with outcome, only baseline MTV and  $\Delta\text{SUVmax}$  maintained an independent significant impact of both OS and PFS.

Notably, the prognostic discrimination of  $\Delta\text{SUVmax}$  was extremely good in patients with high baseline MTV, while it appeared less useful in those with low MTV at disease onset, who had a generally more favorable outcome.

Based on these results, a prognostic model integrating these two PET parameters has been generated. The model defined three subgroups characterized by: 1) low baseline MTV, 2) high basal MTV and  $\Delta\text{SUVmax} > 66\%$  and 3) high basal MTV and  $\Delta\text{SUVmax} < 66\%$ . The model appeared effective for both PFS (log-rank test for trend  $P < 0.0001$ ) and OS (log-rank test for trend  $P < 0.0001$ ) (Fig. 2A and 2B). Therefore, the association of high MTV

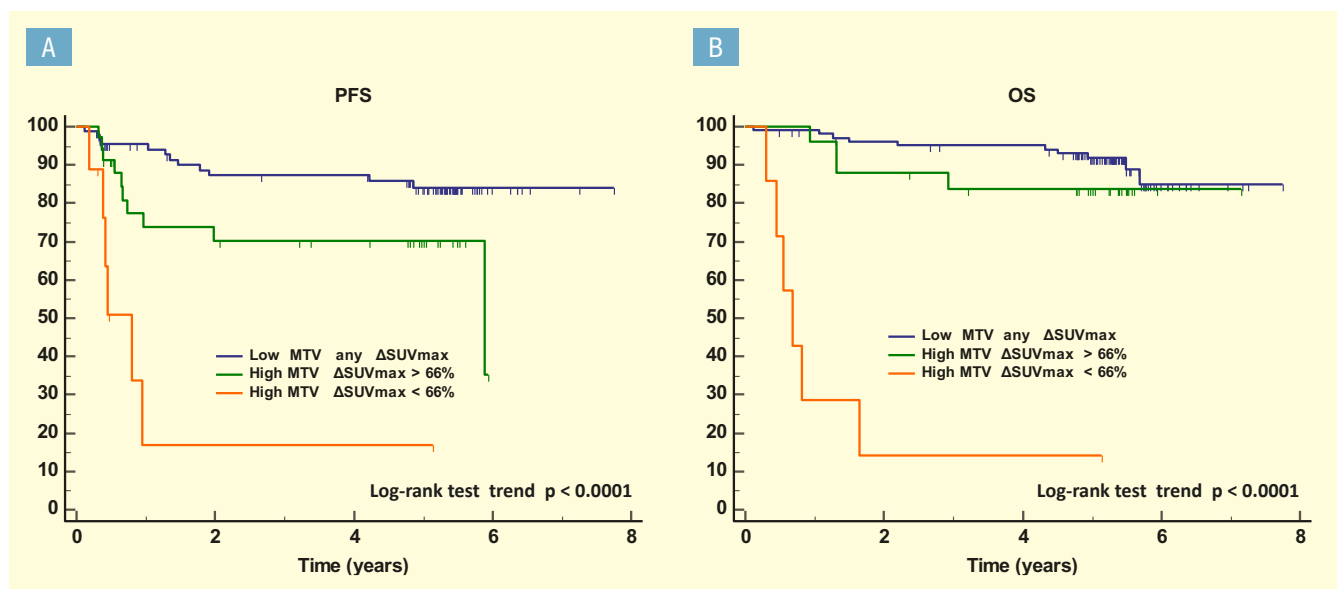


Fig. 2. A) Kaplan-Meier estimates of progression free survival (PFS) and B) overall survival (OS) according a model integrating baseline MTV and  $\Delta\text{SUVmax}$  at interim PET/CT after 2 cycles of immunochemotherapy. Three risk groups with significantly different outcomes were identified as follows: low-risk patients with low baseline MTV and any  $\Delta\text{SUVmax}$ , intermediate-risk patients with high baseline MTV and  $\Delta\text{SUVmax} > 66\%$ , high-risk patients with high baseline MTV and  $\Delta\text{SUVmax} < 66\%$ .

at disease onset and limited uptake reduction after 2 cycles of R-CHOP identified a subgroup of patients at high-risk of relapse (5-year PFS 17%, median 9 months) and death (5-year OS 14%, median 6 months).

This model remained the only significant predictor of PFS (HR, 3.5 with 95% CI, 1.9-6.4;  $P < 0.001$ ) and OS (HR, 5.6 with 95% CI, 2.6-12.3;  $P < 0.001$ ) after controlling for the main clinical international prognostic indices (IPI, NCCN-IPI, and R-IPI) in multivariable Cox regression analysis.

## Conclusion

The post-hoc analysis of the SAKK 38/07 study confirmed the pivotal role of the 18FDG PET/CT imaging in the evaluation of patients with DLBCL.

The quantitative PET parameters may allow to discriminate patients with different outcomes more accurately than the clinical prognostic indices that are widely and routinely used. In particular, the new analysis provided data demonstrating that models based on the combination of functional parameters from baseline PET/CT may represent a simple and powerful tool to help early identification of patients with very high-risk for initial treatment failure, who can be selected for more intensive treatments (e.g. stem cell transplant or CAR-T cell strategies). In addition, these results may represent a step towards a proper reappraisal of the interim PET role, which showed clinical utility *per se*, but could be better exploited when used in association with the baseline imaging, in order to drive risk-adjusted treatment approaches in patients with DLBCL.

If confirmed in other cohorts, these results could influence the design of future clinical trials and may offer an opportunity to reduce the number of patients dying from refractory disease.

In the next future, the integration of the functional PET parameters with some clinical, biological and molecular features is expected to become an effective tool for a more precise identification of the very high risk group of patients and for the subsequent development of patient-tailored treatment approaches.

To sustain further researches in this field, the identified individual participant data of the SAKK 38/07 study have been shared with the PET Re-Analysis consortium (PETRA, [petralymphoma.org](http://petralymphoma.org)). PETRA consortium is aimed at investigating the role of PET in patients with DLBCL. For this purpose, a comprehensive and unique shared database of individual patient data retrospectively collected from nine international study groups was created. The

analysis of this database, which includes a large number of patients, may provide more robust results that help to confirm and strengthen the role of PET in the clinical management of DLBCL.

## References

1. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 390: 298-310, 2017.
2. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med* 24: 679-690, 2018.
3. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 378: 1396-1407, 2018.
4. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 28: 4184-4190, 2010.
5. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 381: 1817-1826, 2013.
6. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 32: 3059-3068, 2014.
7. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 32: 3048-3058, 2014.
8. Mamot C, Klingbiel D, Hitz F, et al. Final Results of a Prospective Evaluation of the Predictive Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP-14 (SAKK 38/07). *J Clin Oncol* 33: 2523-2529, 2015.
9. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, et al. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma* 50: 1257-60, 2009.
10. Cox MC, Ambrogio V, Lanni V, et al. Use of interim [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography is not justified in diffuse large B-cell lymphoma during first-line immunochemotherapy. *Leuk Lymphoma* 53: 263-269, 2012.
11. Duhren U, Muller S, Hertenstein B, et al. Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 36: 2024-2034, 2018.
12. Gisselbrecht C. Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma: Standard of Care After the PETAL Study? *J Clin Oncol* 2018: JCO1800498. doi: 10.1200/JCO.18.00498.
13. Zucca E, Cascione L, Ruberto T, et al. Prognostic Models Integrating Quantitative Parameters from Baseline and Interim Positron Emission Computed Tomography in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Post-Hoc Analysis from the SAKK38/07 Clinical Trial. *Hematol Oncol* 2020 Sept 18. doi: 10.1002/hon.2805.
14. Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, et al. SUV-max reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 118: 37-43, 2011.



15. Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, et al. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and DeltaSUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40: 1312-1320, 2013.
16. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 329: 987-994, 1993.
17. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 123: 837-42, 2014.
18. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 109: 1857-1861, 2007.
19. Kanoun S, Rossi C, Berriolo-Riedinger A, et al. Baseline metabolic tumour volume is an independent prognostic factor in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41: 1735-1743, 2014.
20. Ceriani L, Martelli M, Zinzani PL, et al. Utility of baseline 18FDG-PET/CT functional parameters in defining prognosis of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. *Blood* 126: 950-956, 2015.
21. Cottreau AS, Lanic H, Mareschal S, et al. Molecular Profile and FDG-PET/CT Total Metabolic Tumor Volume Improve Risk Classification at Diagnosis for Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res* 22: 3801-3809, 2016.
22. Sasanelli M, Meignan M, Haioun C, et al. Pretherapy metabolic tumour volume is an independent predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41: 2017-2022, 2014.
23. Chang CC, Cho SF, Chuang YW, et al. Prognostic significance of total metabolic tumor volume on (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab-containing chemotherapy. *Oncotarget* 8: 99587-99600, 2017.
24. Ceriani L, Milan L, Martelli M, et al. Metabolic heterogeneity on baseline 18FDG-PET/CT scan is a predictor of outcome in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood* 132: 179-186, 2018.
25. Ceriani L, Gritti G, Cascione L, et al. SAKK38/07 study: integration of baseline metabolic heterogeneity and metabolic tumor volume in DLBCL prognostic models. *Blood Advances* 4: 1082-1092, 2020.
26. Mikhael NG, Smith D, Dunn JT, et al. Combination of baseline metabolic tumour volume and early response on PET/CT improves progression-free survival prediction in DLBCL. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43: 1209-1219, 2016.
27. Schmitz C, Huttmann A, Muller SP, et al. Dynamic risk assessment based on positron emission tomography scanning in diffuse large B-cell lymphoma: Post-hoc analysis from the PETAL trial. *Eur J Cancer* 124: 25-36, 2020.
28. Zhang YY, Song L, Zhao MX, Hu K. A better prediction of progression-free survival in diffuse large B-cell lymphoma by a prognostic model consisting of baseline TLG and %DeltaSUVmax. *Cancer Med* 8: 5137-5147, 2019.

## Correspondence:

Prof. Dr. med. Luca Ceriani  
Nuclear Medicine and PET/CT Centre  
Imaging Institute of Southern Switzerland  
Via Tesserete 46, CH-6900 Lugano  
luca.ceriani@eoc.ch

## Stem Cell Transplantation in PTCLs: Who, When and How?

Tetiana Skrypets<sup>1,2</sup>, Stefano Luminari<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Department Chimomo, University of Modena and Reggio Emilia, Reggio Emilia, Modena, Italy

<sup>2</sup> PhD Program in Clinical and Experimental Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Italy

<sup>3</sup> Hematology, Azienda USL IRCCS of Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italy

### Introduction

Peripheral T-cell lymphomas (PTCLs) comprise a heterogeneous subgroup of rare hematological malignancies originating from post-thymic lymphocytes. By different available data, PTCLs account approximately 5-15% of all lymphomas in Western countries with an incidence of 0.5-2 per 100 000 people per year [1-2]. Four main clinical subtypes are identified including nodal, leukemic, disseminated and cutaneous PTCLs. From a pathologic point of view the last WHO2016 classification identifies more than 20 subtypes of PTCLs some of which are extremely rare. The most common PTCLs subtypes are PTCL not otherwise specified (NOS), angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL), anaplastic large cell lymphoma (ALCL), and NK/T-cell lymphoma, [1, 3-4]. With the exception of cutaneous T-cell lymphomas (CTCL), that are usually characterized by an indolent course, and of ALK+ ALCL, all other PTCLs are associated with an aggressive course and poor outcomes [3].

Regarding treatment, the optimal management of patients with PTCLs is highly controversial. The main reasons are a gap in the knowledge of the biology of the disease, and the rarity of PTCL cases that is strictly correlated with the lack of good evidence from controlled clinical trials. Currently recommended treatment strategy for PTCLs is mostly derived from B-cell lymphomas with recommendation to use an aggressive approach with anthracycline based polychemotherapy (i.e. CHOP) and with autologous stem cell transplant (ASCT) to consolidate response to first line or to manage relapsed patients [5]. None of currently available recommendations however are built on high quality evidence and few well designed randomized clinical trials (RCT) have been conducted to support the main therapeutic choices. In particular, no RCT has ever been conducted to assess the role of SCT in PTCLs. We here review available evidence related to the use of ASCT to consolidate induction therapy or to treat relapsed disease and those related to allo-SCT.

### Upfront consolidation with ASCT

The use of an aggressive treatment strategy incorporating HDC followed by ASCT in first complete remission (CR1) is the recommended strategy by most of available guidelines [5-6] (Tab. 1). Several groups have reported that attainment of complete remission (CR) before ASCT is a significant independent predictor of improved survival in patients with PTCL receiving upfront ASCT [7-9]. However, there have been no RCTs specifically designed to evaluate upfront ASCT in comparison with observation in CR1 for PTCL, although some previous randomized trials examining aggressive B- and T-cell lymphomas have included a small number of patients with PTCL [10-12]. In addition, several retrospective and prospective single arm phase II trials have reported encouraging results with this approach (Tab. 2). The largest prospective phase II study published by the Nordic Group (NLG-T-01) included 160 patients with PTCLs of which 72% followed ASCT in first remission after 6 courses of CHOEP chemotherapy. All nodal PTCL subtypes were included with the exception of Alk+ ALCLs. One hundred thirty patients achieved CR (63%) or partial response (37%) and 115 (88,5%) went to ASCT. Overall, for the intent to treat population, the 5-year OS and PFS were 51% and 44%, respectively. Considering subtype distribution better outcomes were observed for Alk negative ALCL in comparison to other subtypes [13]. In a second study by Reimer et al. 83 patients with PTCL were enrolled with the exclusion of CTCL and of ALK+ ALCL. Fifty-nine patients (71%) completed stem cell mobilization after CR (66%) or PR (34%) and 55 underwent ASCT. The 3-year OS was 48% for the study population [14].

Some recently published studies provide additional insights into the role of ASCT in CR1. A real world data analysis from the Swedish lymphoma registry found prolonged OS and PFS for transplanted patients with PTCL-NOS, AITL, ALK- ALCL and enteropathy associated TCL after adjustment for confounding factors [15]. However, the selection of non ASCT patients used as control group might have been biased by early progressing patients after induction therapy. The second study is a

Tab. 1. ESMO and NCCN clinical practice guidelines for auto- alloSCT in PTCLs.

PTCLs subtype	Primary diagnosed PTCLs		Relapsed/Refractory PTCLs	
	ESMO	NCCN	ESMO	NCCN
<b>PTCL-NOS</b>	PR, CR, transplant eligible – autoSCT	Clinical trials, or ASCT, or observation if CR, or if PR – see rel/ref settings	PR, CR, transplant eligible – alloSCT (or ASCT)	PR, CR, transplant eligible – alloSCT (or ASCT)
<b>AITL</b>	PR, CR, transplant eligible - autoSCT	Clinical trials or ASCT or observation if CR, or if PR – see rel/ref settings	PR, CR, transplant eligible – alloSCT (or ASCT)	PR, CR, transplant eligible – alloSCT (or ASCT)
<b>ALCL ALK-</b>	PR, CR, transplant eligible - autoSCT	Clinical trials, or ASCT, or observation if CR, or if PR – see rel/ref settings	PR, CR, transplant eligible – alloSCT (or ASCT)	PR, CR, transplant eligible – alloSCT (or ASCT)
<b>ALCL ALK+</b>	No further treatment, or autoSCT if high-risk profile	Only chemotherapy ± ISRT	PR, CR, transplant eligible – alloSCT (or ASCT)	PR, CR, transplant eligible – alloSCT (or ASCT)
<b>EATL</b>	AutoSCT	Clinical trials, or ASCT, or observation if CR, or if PR – see rel/ref settings	PR, CR, transplant eligible – alloSCT (or ASCT)	PR, CR, transplant eligible – alloSCT (or ASCT)
<b>HSCTL</b>	ASCT or allo if donor available	CR or PR – preferred alloSCT	PR, CR, transplant eligible – alloSCT (or ASCT)	Preferred alloSCT if eligible
<b>ENKTCL</b>	ASCT	Stage IV if CR – allo or ASCT	PR, CR, transplant eligible – alloSCT (or ASCT)	AlloSCT (or ASCT)

**ESMO** European Society for Medical Oncology; **NCCN** National Comprehensive Cancer Network; **ASCT** auto stem cell transplant; **allo-SCT** allogeneic stem cell transplant; **PTCLs** peripheral T-cell lymphomas; **PTCL-NOS** peripheral T-cell lymphomas not otherwise specified; **ALCL** anaplastic large cell lymphoma; **ALK** anaplastic lymphoma kinase negative; **ALK+** anaplastic lymphoma kinase positive; **AITL** angioimmunoblastic T-cell lymphoma; **EATL** enteropathy-associated T-cell lymphoma; **HSCTL** hepatosplenic T-cell lymphoma; **ENKTCL** extranodal natural killer/T-cell lymphoma; **ISRT** involved site radiation therapy; **CR** complete response; **PR** partial response.

large multicentric analysis conducted by the LYSA group. Among 527 screened cases a final cohort of 269 patients younger than 65 years with a CR or PR after induction chemotherapy was identified, including 78 PTCL-NOS, 123 AITL, and 68 ALK- ALCL. Overall 81% and 19% were in CR or PR respectively, and 134 patients were allocated to ASCT (50%). Neither the cox multivariate model nor the propensity score analysis found a survival advantage in favor of ASCT as a consolidation procedure for patients in response after induction. Subgroup analyses did not reveal any further difference according to response status, disease stage or risk category [16]. Finally, Park et al. recently reported the first report of the large prospective observational COMPLETE study conducted among 56 US academic centers. The study described the outcomes of 119 patients who achieved CR after induction therapy,

including 54 PTCL-NOS, 35 AITL and 30 ALK- ALCL. ASCT was delivered in 36 patients and significantly improved OS and PFS for patients with AITL but not for patients with other PTCL subtypes.

Interpreting these uncontrolled studies on the role of consolidation ASCT is complicated by diverse eligibility criteria, suboptimal rates of transplantation among PTCL subtypes and differing rates of CR before ASCT. The decision to proceed to ASCT in a subject with PTCL who responds to first line chemotherapy is tough and should always be discussed with the individual patient. Researchers are strongly encouraged to run well designed clinical trials that would necessarily require huge international cooperation, adopting homogeneous and up-to-date criteria for response definition (i.e. FDG-PET) and, hopefully, providing data by PTCL subtype.



Tab. 2. Available prospective and retrospective studies of ASCT in PTCLs.

Study	N	PTCLs subtype	Time of transplant	Response (%)	PFS (yrs)	OS (yrs)
<i>Reimer et al. (2004)</i> <i>Prospective</i>	83	39% PTCL-NOS 16% ALCL (ALK-) 33% AITL	Upfront	CR: 47 PR: 24	36% (4)	48% (4)
<i>Corradini et al. (2006)</i> <i>Prospective</i>	62	45% PTCL-NOS 30% ALCL (ALK+) 16% AITL	Upfront	CR: 56 PR: 16	EFS reported: 30% (12)	34% (2)
<i>Rodríguez et al. (2007)</i> <i>Prospective</i>	26	42% PTCL-NOS 31% ALCL (ALK+) 27% AITL	Upfront	CR: 65 PR: 8	53% (3)	86% (3)
<i>Mercadal et al. (2008)</i> <i>Prospective</i>	41	49% PTCL-NOS 29% AITL 5% HSTCL 5% T/NK	Upfront	CR: 49 PR: 10	30% (4)	39% (4)
<i>d'Amore et al. (2012)</i> <i>Prospective</i>	160	39% PTCL-NOS 19% ALCL (ALK-) 19% AITL 13% EATL 4% panniculitis-like 3% T/NK	Upfront	CR: 83 PR: 31	44% (5)	51% (5)
<i>Fossard et al. (2018)</i> <i>Retrospective</i>	134	34% PTCL-NOS 23% ALCL (ALK-) 43% AITL	Upfront	CR: 75 PR: 25	46.3% (5)	59.2% (5)
<i>Roerden et al. (2019)</i> <i>Retrospective</i>	58	25.9% AITL 22.4% EATL 20.7% PTCL-NOS 19% ALCL (ALK-) 8.6% ALCL (ALK+) 3.4% T/NK	Upfront (40 pts) Relapse/refractory (18 pts)	CR: 75 PR: 25	Upfront ASCT 44% (5) ASCT in 1 <sup>st</sup> relapse 60.6% (5)	Upfront ASCT 53% (5) ASCT in 1 <sup>st</sup> relapse 77.4% (5)
<i>Park et al. (2019)</i> <i>Prospective</i>	36	42% PTCL-NOS 11% ALCL (ALK-) 47% AITL	Upfront	CR: 63 PR: 37	44% (5)	51% (5)

ASCT auto stem cell transplant; PTCLs peripheral T-cell lymphomas; PTCL-NOS peripheral T-cell lymphomas not otherwise specified; ALCL anaplastic large cell lymphoma; ALK anaplastic lymphoma kinase negative; ALK+ anaplastic lymphoma kinase positive; AITL angioimmunoblastic T-cell lymphoma; EATL enteropathy-associated T-cell lymphoma; T/NK T-cell lymphoma/natural killer; PFS progression free survival; OS overall survival; CR complete response; PR partial response.

## ASCT in relapsed/refractory PTCLs

Outcome of PTCL patients with relapsed or progressive disease after first line therapy is dismal [17]. Among available options the role of ASCT in relapsed disease is uncertain due to the lack of randomized trials, due to the frequent use of ASCT in CR1 in eligible patients and because available salvage therapies for relapsed PTCLs have very limited activity thus further reducing feasibility of

an ASCT program when planned. A retrospective study evaluated 41 patients with T-cell lymphomas who had undergone ASCT for relapsed disease [18]. The 4-year OS and PFS rates were 50% and 38%, respectively. The outcomes were superior for patients who had attained a CR prior to proceeding to ASCT. Finally, the role of ASCT for relapsed disease with induction of conditioning regimens incorporating new agents has not been investigated yet.

### Allogenic Stem Cell Transplant (allo-SCT)

The first prospective phase II, multicenter study after reduced-intensity conditioning (RIC) alloSCT in PTCLs patients was published in 2004 by Corradini et al. Available studies are mainly retrospective studies and confirm feasibility of alloSCT with comparable outcomes with 3-year OS rates of 34-40% [19-21]. Other studies showed that alloSCT may give benefits for approximately 50% of relapsed/refractory patients (Tab. 3). Activity is also reported as front-line consolidation, for the more aggressive PTCLs, such as ATLL, NK/T-cell lymphoma and hepatosplenic lymphoma, even if application of this option is anecdotal [22]. In relapsed/refractory PTCLs allo-SCT is suggested as a feasible option in almost all subtypes after failing a prior auto-SCT [5-6, 22]. However, non-relapse mortality (NRM) varies from 8.2% to 40% [23-25]. These scatter data suggest that it is necessary to proceed for careful selection of possible candidates for allo-SCT.

### Future perspective for the use of SCT in PTCLs

We are currently living a time of big and quick changes in the study of PTCLs. Among recent acquisitions some may have an important role on PTCLs management and deci-

sion-making regarding the use SCT; these include a better definition of response by means of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET), and the role of new agents.

Over the last decade FDG-PET has been widely used for staging and restaging malignant lymphomas, and its use is now recommended by international guidelines [26]. PTCLs are listed among FDG avid disease and several studies have already confirmed the role of interim and end of treatment FDG-PET in PTCLs to predict outcomes [27-28]. Although very promising, data regarding the role of metabolic response in PTCLs are very preliminary and need confirmation in larger studies. A better and more reproducible response definition however might significantly contribute to improve our understanding of consolidation therapies including the use of SCT, granting a better selection of truly responding patients to pre-ASCT induction.

A second contribution to a better definition of the use of ASCT in PTCLs may result from the use of novel agents. The final results of the first global, double-blind, randomised, phase III study - ECHELON-2 have correlated the addition of brentuximab vedotin to CHP

Tab. 3. Available studies of allo-SCT in PTCLs.

Study	N	PTCLs subtype	NRM (yrs)	Relapse (%)	PFS (yrs)	OS (yrs)
<b>Le Gouill et al. (2008)</b>	57 MAC 26 RIC	38% PTCL-NOS 14% AITL	34% (5)	NR	53% (5)	57% (5)
<b>Kyriakou et al. (2009)</b>	25 MAC 20 RIC	100% AITL	29% (3) 24% (3)	17% (3) 24% (3)	54% (3) 51% (3)	58% (3) 71% (3)
<b>Glass et al. (2011)</b>	95 MAC	32% PTCL-NOS 19% AITL	43% (5)	14% (5)	43% (5)	46% (5)
<b>Jacobsen et al. (2011)</b>	31 MAC 21 RIC	38% PTCL-NOS 10% AITL	36% (3) 14% (3)	33% (3) 57% (3)	45% (3) nodal PTCL	52% (3) nodal PTCL
<b>Dodero et al. (2012)</b>	52 RIC	45% PTCL-NOS 17% AITL	12% (5)	49% (5)	40% (5)	50% (5)
<b>Smith et al. (2013)</b>	74 MAC 45 RIC	50% PTCL-NOS 10% AITL	30% (1) 27% (1)	37% (3) 42% (3)	29% (3) 32% (3)	31% (3) 50% (3)
<b>Loirat et al. (2015)</b>	5 MAC 24 RIC	66% PTCL-NOS 14% AITL 14% ALCL 6% other	8.2% (1)		65.5% (2)	72.5% (2)

**Allo-SCT** allogenic stem cell transplant; **PTCLs** peripheral T-cell lymphomas; **MAC** myeloablative conditioning; **RIC** reduced-intensity conditioning; **PTCL-NOS** peripheral T-cell lymphomas not otherwise specified; **ALCL** anaplastic large cell lymphoma; **AITL** angioimmunoblastic T-cell lymphoma; **NRM** non relapse mortality; **PFS** progression free survival; **OS** overall survival.

(BV-CHP) showing higher response, PFS and OS rates compared to CHOP alone [29]. In this study consolidative SCT was allowed at physician discretion. In an exploratory analysis that excluded ALK+ve ALCL patients, intent to transplant was declared for 82 out of 177 patients randomized to BV-CHP arm. SCT was actually performed in 38 patients (27 ALK-ve ALCL and 11 non ALCL patients) mostly from non Asian centers suggesting regional practice differences. Even if this study was not designed to evaluate the role of upfront consolidation with SCT, numerical PFS estimates favored the use of consolidative SCT in patients with ALK-ve ALCL and with non-ALCL who achieve a CR at the end of induction after front line BV-CHP [30].

Either the hypotheses that a better definition of response with FDG-PET or that availability of more active therapies might modify the role of SCT in PTCL represent two important questions for future well designed clinical trials.

## Conclusions

Based on available data, the use of ASCT and of alloSCT in the treatment of patients with PTCL remains controversial mostly due to the lack of RCTs. There is a general consensus today to use ASCT in most PTCL subtypes if the patient responds to first line chemotherapy with the exception of ALK+ ALCL. The SCT option however could be contraindicated in some patients due to their advanced age or comorbidities or might be unfeasible due to lack of response to induction therapy; in all cases a fair discussion with the patient about pros and cons of an intensified therapy is always warranted. More recently, new insights into the biology of the disease and a renewed interest of the scientific community into the management of PTCLs has led to the identification of new targets and to confirm the activity of new agents that are now moving PTCLs into a targeted therapy era. Moreover, the different biology and unique behavior of PTCL subtypes with different response to therapy is becoming an indispensable feature to account for, introducing more difficulties in interpreting available data and in designing future trials. PTCL remains a tough disease for which huge international cooperation is required.

## References

1. Vose J, Armitage J, Weisenburger D, International T-Cell Lymphoma Project, Vose J, Armitage J WD. International Peripheral T-Cell and Natural Killer/T-Cell Lymphoma Study: Pathology Findings and Clinical Outcomes. *J Clin Oncol* 26: 4124–4130, 2008.
2. Bellei M, Chiattone CS, Luminari S, et al. T-cell lymphomas in South America and Europe. *Rev Bras Hematol Hemoter* 34: 42–47, 2012. doi:10.5581/1516-8484.20120013.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127: 2375–2390, 2016.
4. Bellei M, Foss FM, Shustov AR, et al. The outcome of peripheral T-cell lymphoma patients failing first line therapy: a report from the prospective, international T-Cell project. *Haematologica* 103: 1191–1197, 2018.
5. d'Amore F, Gaulard P, Trumper L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26(Suppl 5): v108–v115, 2015.
6. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/t-cell\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell_blocks.pdf)
7. Corradini P, Tarella C, Zallio F, et al. Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 20: 1533–1538, 2006.
8. Kyriakou C, Canals C, Goldstone A, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in angioimmunoblastic lymphoma: complete remission at transplantation is the major determinant of Outcome-Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 26: 218–224, 2008.
9. Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al. The adjusted International Prognostic Index and beta-2-microglobulin predict the outcome after autologous stem cell transplantation in relapsing/refractory peripheral T-cell lymphoma. *Haematologica* 92: 1067–1074, 2007.
10. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 369: 1681–1690, 2013.
11. Mounier N, Gisselbrecht C, Briere J, et al. Prognostic factors in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated by front-line autotransplantation after complete remission: a cohort study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 22: 2826–2834, 2004.
12. Mounier N, Gisselbrecht C, Briere J, et al. All aggressive lymphoma subtypes do not share similar outcome after front-line autotransplantation: a matched-control analysis by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Ann Oncol* 15: 1790–1797, 2004.
13. d'Amore F, Relander T, Lauritzen GE, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol* 30: 3093–3099, 2012.
14. Reimer P, Schertlin T, Rüdiger T, et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: first results of a prospective multicenter study. *Hematol J* 5: 304–311, 2004. doi:10.1038/sj.thj.6200359.
15. Ellin F, Landström J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood* 124: 1570–1577, 2014.
16. Fossard G, Broussais F, Coelho I, et al. Role of up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma for patients in response after induction: an analysis of patients from LYSA centers. *Ann Oncol* 29: 715–723, 2018. doi:10.1093/annonc/mdx787.
17. Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. *J Clin Oncol* 31: 1970–1976, 2013. doi:10.1200/JCO.2012.44.7524.
18. Beitinjaneh A, Saliba RM, Medeiros LJ, et al. Comparison of survival in patients with T cell lymphoma after autologous and allogeneic stem cell transplantation as a frontline strategy or in relapsed disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 21: 855–859, 2015. doi:10.1016/j.bbmt.2015.01.013.



19. Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood* 116: 1369-1376, 2010.
20. Bazarbachi A, Cwynarski K, Boumendil A, et al. Outcome of patients with HTLV-1-associated adult T-cell leukemia/lymphoma after SCT: a retrospective study by the EBMT LWP. *Bone Marrow Transplant* 49: 1266-1268, 2014.
21. Ishida T, Hishizawa M, Kato K, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study. *Blood* 120: 1734-1741, 2012.
22. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, et al. Clinical Practice Recommendations on Indication and Timing of Hematopoietic Cell Transplantation in Mature T Cell and NK/T Cell Lymphomas: An International Collaborative Effort on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 23: 1826-1838, 2017. doi:10.1016/j.bbmt.2017.07.027.
23. Loirat M, Chevallier P, Leux C, et al. Upfront allogeneic stem-cell transplantation for patients with nonlocalized untreated peripheral T-cell lymphoma: an intention to treat analysis from a single center. *Ann Oncol* 26: 386-392, 2015.
24. Kyriakou C, Canals C, Finke J, et al. Allogeneic stem cell transplantation is able to induce long-term remissions in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a retrospective study from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 27: 3951-3958, 2009.
25. Smith SM, Burns LJ, van Besien K, et al. Hematopoietic cell transplantation for systemic mature T-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 31: 3100-3109, 2013.
26. Cheson BD. PET/CT in Lymphoma: Current Overview and Future Directions. *Semin Nucl Med* 48: 76-81, 2018. doi:10.1053/j.semnuclmed.2017.09.007
27. Pellegrini C, Argnani L, Broccoli A, et al. Prognostic value of interim positron emission tomography in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Oncologist* 19: 746-750, 2014.
28. El-Galaly TC, Pedersen MB, Hutchings M, et al. Utility of interim and end-of-treatment PET/CT in peripheral T-cell lymphomas: a review of 124 patients. *Am J Hematol* 90: 975-980, 2015.
29. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al., ECHELON-2 Study Group. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 393: 229-240, 2019. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32984-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32984-2).
30. Exploratory analysis of brentuximab vedotin plus chp (a+chp) as frontline treatment for patients with cd30-expressing peripheral t-cell lymphomas (echelon-2): impact of consolidative stem cell transplant. E-poster, 46th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2020.

## Correspondence:

Prof. Stefano Luminari, MD  
CHIMOMO Department  
University of Modena and Reggio Emilia  
Hematology, AUSL IRCCS Reggio Emilia  
Viale Risorgimento 80, I-42123 Reggio Emilia  
[sluminari@ausl.re.it](mailto:sluminari@ausl.re.it)

## Breast Cancer Cooperation in Kyrgyzstan: utopia or reality? The SILK project (Setting up digital mammography, breast services Improvements and Learning bridges in Kyrgyzstan)

O. Pagani<sup>1</sup>, M. Del Grande<sup>1,2</sup>, F. Peccatori<sup>1,3</sup>, C. de Wolf<sup>4</sup>, G. Pruner<sup>5</sup>, L. Mattei<sup>6</sup>, A. Richetti<sup>2</sup>, S. Presilla<sup>2</sup>, T. Sabyrbekova<sup>7</sup>, N. Bakirova<sup>7</sup>, D. Abdylbaev<sup>8</sup>, T. Abdylbaev<sup>8</sup>, I. Aliev<sup>8</sup>, R. Aralbaev<sup>8</sup>, S. Naizabekova<sup>8</sup>, B. Shaimurzaeva<sup>8</sup>, O. Shimkina<sup>8</sup>, R. Marti<sup>9</sup>, F. Cavalli<sup>1</sup>

<sup>1</sup> European School of Oncology (ESO), Milan, Italy

<sup>2</sup> Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland

<sup>3</sup> European Institute of Oncology, Milan, Italy

<sup>4</sup> Développement et évaluation des politiques de santé (ADSAN), Onex, Switzerland

<sup>5</sup> National Cancer Institute, Milan, Italy

<sup>6</sup> Institute of Pathology, Locarno, Switzerland

<sup>7</sup> Public Fund Ergene, Bishkek, Kyrgyzstan

<sup>8</sup> National Center of Oncology and Haematology, Bishkek, Kyrgyzstan

<sup>9</sup> Swiss Cancer League (SCL), Bern, Switzerland

### Background/context

Kyrgyzstan is an independent Republic located in Central-Asia, with 5.6 million inhabitants and more than 50% of the whole territory (198.500 Km<sup>2</sup>) above 3000 meters (Fig. 1). Life expectancy is 65 years for men and 73 years for women. The World Bank classifies Kyrgyz Republic as a low-middle income economy with an esti-

mated gross national annual income ranging from \$1.046 to \$4.125 per capita in 2016. In Switzerland, the median gross domestic product (GDP) per capita was last recorded at \$79.406 in 2019 and life expectancy in 2018 was 81 years for men and 85 years for females.

Due to limited financial resources and suboptimal diagnostic and therapeutic procedures, breast cancer (BC) treatment in Kyrgyzstan does not meet minimal standards: ~70% of women are diagnosed late and do not receive adequate therapies. Outcomes are difficult to estimate given the lack of a national cancer registry. Imaging, biopsy facilities and preoperative procedures are minimal to absent and women are regularly operated without a proper diagnostic work-up. Post-surgical treatments are either not available in the country or not affordable.

In 2011, the Swiss Development Cooperation in Central Asia audited for a BC project in Kyrgyzstan. A dramatic situation in radiologic and histologic diagnosis and treatment (loco-regional and systemic) was found. A multi-step program, called SILK (Setting up digital mammography, breast services Improvements and Learning bridges in Kyrgyzstan) was then designed and launched, funded by the European School of Oncology (ESO), the Swiss Cancer League (SCL) and the Swiss Association against Cancer, in close collaboration with the local not-for profit organization (NGO) Ergene (member of the Europa Donna coalition), the Swiss Embassy and the Kyrgyz Ministry of Health.



Fig. 1. Political map of Kyrgyzstan.

### Strategy and results

The situation discovered during the 1<sup>st</sup> onsite-visit of the ESO team, led by Prof. Cavalli in 2015, was dreadful: the diagnostic measures in the public hospitals of the two main cities (Bishkek, the capital, and Osh) were of extremely poor quality. In the rest of the country, nothing was available for a timely BC diagnosis and treatment. In particular, the visit showed a serious problem in diagnostic procedures due to the restricted availability of mammographic supplies. In addition, the equipment for determining hormonal receptors, which was previously donated by the Swiss government, was never used, because of lack of training and reagents. Radiotherapy was non-existent, based on some residual and extremely dangerous old Soviet machines. Surgery was almost always demolitive. Mammographic and histologic diagnosis were identified as urgent priorities, being recognized as the first steps on which to build a rational BC program.

From January 2017, after having signed a memorandum of understanding between all the involved parties, a learning bridge was launched between Swiss and Italian BC specialists. Regular visits to Kyrgyzstan (approximately 1/year) were organized during the next years to supply materials, teach health professionals, trace progress and problems. A variable number of participants went to Kyrgyzstan every time, depending on the exact goal of that specific visit. Some of the visits were devoted mainly to develop the pathological diagnosis, some focused on

how to standardize the clinical approach and the treatment strategies. Locally, everything was coordinated by the NGO Ergene, which is extremely active in the field of BC, by building patients' awareness to defeat the BC taboo and lobby for better cancer care through very close ties both with the government as well as with the Swiss embassy. Government support and strict collaboration with hospital directors and local specialists were crucial and assured for all initiative conducted until now.

Improvements have been significant and quite fast. Three Kyrgyz pathologists and technicians were trained by an expert team on place in Bishkek, Osh and then outside, in Milan, Italy, and Locarno, Switzerland. The SCL provided the materials and reagents on a regular basis. As a result, the pathology in Bishkek can now systematically provide BC immunohistochemistry for all the patients (400 patients/year). The pathologic diagnosis is now of good quality: hormonal receptors are done routinely, the determination of C-erb-B2 is becoming standard. Difficult cases are discussed via computer either with Locarno (Switzerland) or Milan (National Cancer Institute). After the donation of a full field digital mammography device, once again with the support of the SCL, and the attendance of two Kyrgyz radiologists to an ESO training course, the diagnostic possibilities as regards mammography, at least in Bishkek and partially in Osh, have improved in availability and quality. Together with the local physicians, country-adapted and resource-stratified



Fig. 2. Digital mammography in Bishkek.



Fig. 3. Applying pathology protocols in the lab.



diagnostic and therapeutic guidelines were developed, based on the Breast Health Global Initiative (BHGI) model [1], which have been adopted in routine clinical practice and translated into Russian, the common working language. In 2018, a new cancer institute has been built in Bishkek with significant improvement of medical and patients' facilities.

## Current activities

The mission planned in March 2020 was cancelled due to the Covid-19 pandemic, proving infections prevail over non-communicable diseases (NCDs), despite being, overall, less frequent, and fatal. During this period, to keep the collaboration alive and support the colleagues working in very difficult conditions, we developed and run regular, virtual multidisciplinary case discussions (MDM) and supported patients, who were locked down, by answering, via video conference, questions they could not ask local physicians during regular hospital visits. In parallel, a group of women from Canton Ticino, some of whom have had a history of BC, together with oncologists and public health researchers, established the association Zhibek. Zhibek is a Kyrgyz word meaning beauty, strength, and resilience, reminiscent of a strand of silk connecting women from different countries. The aim of the association is to complement and lend support to SILK's public health initiatives in Kyrgyzstan. In this period, Zhibek is providing Kyrgyz patients online support by teaching exercises for reducing lymphoedema and post-surgical pain.

## Future steps

Several procedures still need to be implemented/improved. Plans, which were abruptly stopped by the Covid-19 pandemic, which was particularly severe in Kyrgyzstan, include:

1. Stage conversion at diagnosis (from locally advanced/metastatic to early disease) is the only way to improve BC mortality. To accomplish this, a mobile mammo-graph has been purchased to increase early diagnosis in the countryside, thus overcoming geographical barriers.
2. Surgeons need education on new surgical approaches, mainly to acquire expertise in trucut biopsies as well as breast and axillary conserving surgery. If early diagnosis is going to become more frequent, providing less mutilating surgery is in fact of outmost importance. This aspect goes hand by hand with implementation of modern radiation therapy techniques. Surgical training will be organized as soon as frontiers from and to Kyrgyzstan will be reopened.
3. Thanks to a big donation by the Canadian government, two Linear Accelerators and one Computed Tomography for radiotherapy planning will be purchased and installed. No experience whatsoever in modern radiotherapy techniques and even less in radio-physics is nonetheless currently available onsite. Outside education of 2 medical doctors/physicists and onsite support in machine installation and treatment planning are scheduled.

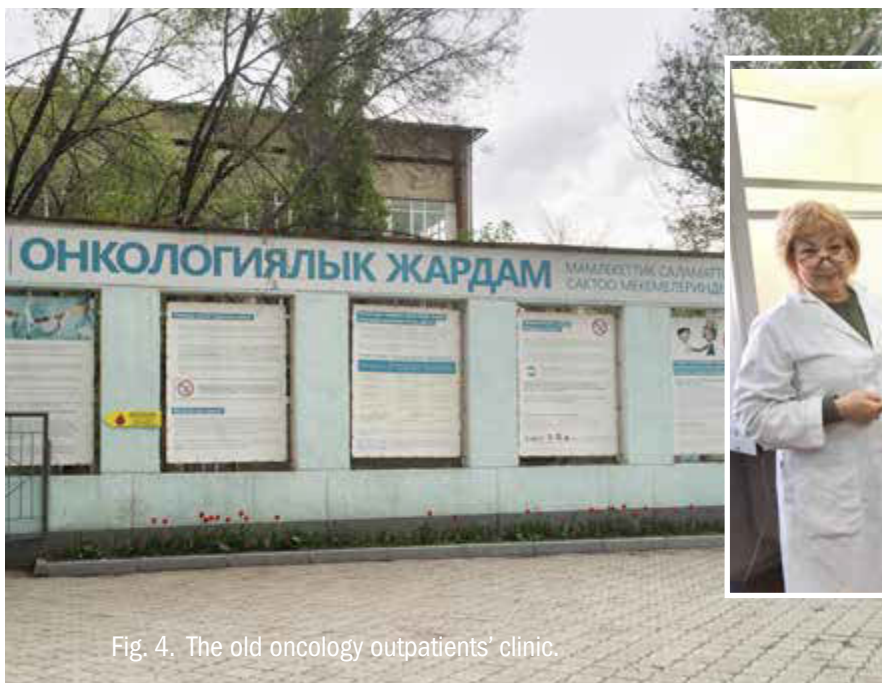


Fig. 4. The old oncology outpatients' clinic.



Fig. 5. The pathology team: collaboration and friendship.

4. Unavailability of drugs, especially of costly targeted therapies, prevents improvements in disease outcomes, both in early and late BC stages. Patients pay everything out of their pockets and treatments are often stopped early because women and their families run out of money. Discussion with the local government is ongoing to enlarge the availability and coverage of essential BC drugs, following the essential list of medicines of the world health organization (WHO) [2]. In addition, no generics/biosimilars are available in the country: discussion on provision of biosimilars and possible development of local drug production have been started.
5. A national breast cancer tumor registry, or at least a structured database, is needed to document the improvement in BC care and the expected future impact on patients' outcomes. Contacts with the Ticino Cancer Registry are in place to understand the best way to implement such a tool in the absence of any onsite structure.

### Conclusions

As described above, the project has proceeded more rapidly and more successfully than we anticipated at the beginning, when we had to start really from the scratch. The achievements of the SILK project show effective BC cooperative programs in low-middle income countries are feasible **with a minimal and affordable investment of human and economic resources**. Strict, continuous collaboration with local governments, NGOs and health professionals is vital to ensure their success. We demonstrated it is possible, in a 5-year timeframe, to create the minimal conditions to build efficacious diagnostic procedures and standard therapeutic approaches in BC care even in a low-income country.

We would like to spread our experience as a model, adaptable and exportable to other critical situations across the world. We believe this impressive success, achieved within a short period of time, is based on several factors, including the use of local public and private resources, a multi-disciplinary, cooperative and non-paternalistic approach, an interactive learning process involving local and foreigner experts.

The establishment of the conditions which might ensure such a successful project could make this model very useful for all international bodies (WHO, IAEA, UICC, World Bank, etc.) which are currently putting a lot of resources into trying to tackle the looming disaster related to the explosion of NCDs and in particular of cancer in the low and middle income countries. This would be particularly useful since BC has been established by the World Bank as one of the seven priorities which should be urgently tackled to avoid that this «looming disaster» should happen.

### References

1. Duggan C, Dvaladze A, Rositch AF, et al. The Breast Health Global Initiative 2018 Global Summit on Improving Breast Healthcare Through Resource-Stratified Phased Implementation: Methods and overview. *Cancer* 126 (Suppl 10): 2339-2352, 2020.
2. Cortes J, Perez-Garcia JM, Llombart-Cussac A, et al. Enhancing global access to cancer medicines. *CA Cancer J Clin* 70: 105-124, 2020.

### Correspondence:

Prof. Olivia Pagani, MD  
European School of Oncology (ESO)  
opagani@bluewin.ch

# Unraveling tumor-host interactions for new diagnostic and therapeutic opportunities

Curzio Rüegg and the members of the ETO laboratory

Laboratory of Experimental and Translational Oncology (ETO), Department of Oncology Microbiology and Immunology (OMI), Faculty of Science and Medicine, University of Fribourg, Fribourg, Switzerland

## Cancer as a tissue disease

Cancer is a genetic disease. Genetic and epigenetic alterations activate tumor promoting genes (i.e. oncogenes, such as Ras, BCR-ABL, PI3K) and/or inactivate tumor-suppressor genes (i.e. P53, APC, PTEN) resulting in uncontrolled cell growth, escape from cell death, and immortality transforming a normal cell into a cancer cell. Most of these alterations are acquired as the result of intrinsic errors of DNA replication during adult life. They can be exacerbated by extrinsic noxes, such as UV light (i.e. sun exposure), ionizing radiations (e.g. X-ray), chemicals and materials (e.g. aniline, asbestos), or cigarette smoke, but also by intrinsic tissue events, such as persistent infections (e.g. HBV, *H. Pylori*) or chronic

inflammation (e.g. *colitis ulcerosa*). In a minority of cases, genetic mutations are inherited by germ line transmission thereby greatly increasing the risk of developing cancer early in life (e.g. BRACA1/2 for breast and ovarian cancer, APC for colorectal cancer). However, in order to generate clinically-relevant tumors and progression toward metastasis, complex heterotypic multi-cellular interactions between cancer cells and the tumor microenvironment (TME) are required. Events in the TME are essential parts of tumorigenesis and progression [1]. The TME contains many distinct cell types, including endothelial cells, pericytes, fibroblasts, polymorphonuclear leucocytes (neutrophils, eosinophils, basophils, mast cells), lymphocytes (T, B, NK cells), macrophages and dendritic cells (Fig. 1) [2].

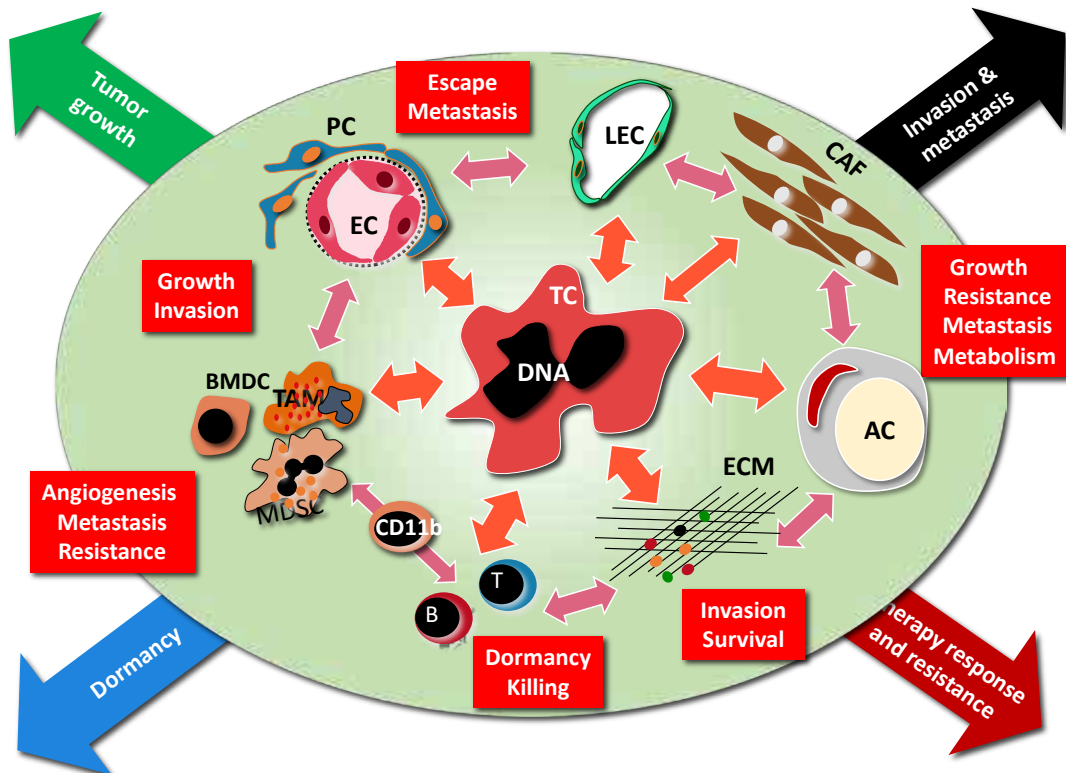


Fig. 1.

**The tumor microenvironment.** Tumor cells orchestrate directly the modification of the microenvironment by attracting or activating a multitude of cells, including endothelial cells, carcinoma associated fibroblast, bone marrow-derived cells, and immune/inflammatory cells. Tumor cells can also modify the extracellular matrix. Most of these stromal modifications start early during tumor progression, often at the transition stage from pre-malignant to malignant lesions. Collectively, these events will contribute to determine the outcome of tumor progression: tumor growth, dormancy, invasion, metastasis and resistance to therapy.

Abbreviations: B, B lymphocyte; BMDC, bone marrow-derived cells; BV, blood vessel; CAF, carcinoma associated fibroblast; EC, endothelial cell; ECM, extracellular matrix; EMT, epithelial to mesenchymal transition; Gr, granulocyte; LEC, lymphatic endothelial cell; LV, lymphatic vessel; Mo, monocyte; MSC, mesenchymal stem cell; PC, pericyte; T, T lymphocyte; TAM, tumor associated monocyte/macrophage; TC, tumor cells.



Tumor-infiltrating immune/inflammatory cells play a dual role in cancer: on the one side they can repress tumor growth through the adaptive immune response (e.g. cytotoxic T cells, NK cells), yet, on the other side they can promote growth, invasion and metastasis through native immune cells (e.g. monocytes, macrophages). In addition, angiogenic vessels deliver nutrients to cancer cells, eliminate metabolic products, and provide an escape route for cancer cell dissemination. A multitude of inflammatory, survival and motility factors (e.g. VEGF, EGF, chemokines, prostaglandins) and altered extracellular matrix provide communication between host and tumor cells [3]. The tumor promoting events in the TME are focus of intense research by many groups including our (Fig. 2), clinicians, and pharmaceutical companies to explore novel diagnostic and therapeutic opportunities.

Projects in our laboratory focus on novel strategies for cancer detection and mechanisms of cancer progression and metastasis (Fig. 3). Our work is inspired by clinical questions and its overarching aim is to identify events and molecules with therapeutic, prognostic and predictive clinical relevance. Here we present some of the ongoing projects.

## Breast cancer metastasis

Cancer metastasis may be viewed as the ultimate outcome from the somatic evolution of cancer cells that have lost control over genomic integrity. The resulting genetic and cellular heterogeneity enables the selection for advantageous traits allowing malignant cells to overcome the diverse environmental obstacles encountered on their way to metastasis. Recent work, however,



**Fig. 2. The Experimental and Translational Oncology (ETO) Group at University of Fribourg.**

The main research interest of the group is the study of tumour-host interaction, tumour-associated inflammation and angiogenesis. Main achievements include the unraveling of the role of vascular integrins in mediating TNF cytotoxicity, COX-2-mediated angiogenesis, endothelial cell survival and vascular permeability. We identified Akt activation as a mediator of endothelial cell survival and of EMT in breast cancer. We characterized the role of CD11b+ leucocytes in angiogenesis, lymphangiogenesis, immunosuppression and tumor progression. We developed a blood-based test for detection of colorectal cancer based on altered gene expression in leukocytes now on the market (Colox®). Current and recent lab members include: Curzio Rüegg, Marie Tamm, Grégory Bieler, Mélanie Bousquenaud, Girieca Lorusso, Jimmy Stalin, Janine Wörthmüller, Samet Cokabey, Manuel Rodriguez-Perdigon, Sanam Peyvandi, Sarah Cattin, Ivana Domljanovic, Flavia Fico, Yunsha Zhang, Karima Shamaratova, Jeremy Kessler, Laetitia Genoud, Coralie Hoffmann, Oriana Coquoz, Melissa Rizza, Jhoana Scalogna, Ashot Sargsyan. For more information and publications see: [www3.unifr.ch/med/de/research/groups/ruegg/](http://www3.unifr.ch/med/de/research/groups/ruegg/)

## Research focus of the ETO Laboratory

### Detection & monitoring

#### Host response

- Colorectal cancer detection
- Breast cancer detection and monitoring

#### Nucleic acids and CTC

- DNA bioamplification
- Origami optical biosensing

### Tumor Progression

#### Metastasis

- Role of inflammation
- Organ (brain) specificity
- Promotion by obesity

#### Tumor suppression

- NSAIDS and MAGI1

#### Therapy

- Anti-angiogenesis & CPI
- Targeted therapies

### Clinical investigations

Fig. 3. Topic of research at the experimental and translational oncology laboratory (ETO) at the University of Fribourg.

We are investigating novel approaches for sensitive, minimally invasive cancer detection and monitoring (left) and mechanisms of tumor progression (right), notably mechanism of metastasis, and tumor suppression with the goal to identify novel mechanisms and molecules promoting metastasis to devise new therapeutic strategies. Most research focuses on breast cancer, and to a more limited extent, colorectal cancer. Whenever possible experimental results are validated by clinical investigations and patient data analyses (CPI, checkpoint inhibitors).

suggests that only a few additional «virulence» genes over those essential for primary tumor growth, occur on the way to metastasis [4]. Survival in the secondary tissue and colonization are emerging as the rate-limiting steps in metastasis. Disseminated cancer cells can «adapt» to the novel microenvironment through a combination of newly acquired traits and complementary cues provided by the surrounding tissue, particularly angiogenic and inflammatory/immune cells [3]. As there are no effective therapies to cure metastatic cancer, it is important to unravel mechanisms mediating metastatic dissemination, colonization and outgrowth.

We have identified the matricellular protein CCN1/CYR61 as potent mediator of metastasis through the VEGF-independent stimulation of tumor angiogenesis, promotion of cell invasion and survival via  $\alpha V$  and  $\beta 1$  integrins and suppression of anoikis through AMPK $\alpha$ -signaling [5, 6]. In preclinical and clinical studies, we

showed that anti-angiogenic therapy enhances the adaptive anti-tumor immune response and suppresses inflammatory tumor-promoting response [7, 8]. More recently, we showed that inhibition of host NOX1 with specific pharmacological inhibitors reduces tumor angiogenesis and enhances checkpoint inhibitor-based immunotherapy thereby eliciting a better therapeutic response [9].

### Breast cancer dormancy

The kinetic of breast cancer relapse and metastasis is not linear in time but occurs with a bimodal distribution: a first peak 1-2 years after surgery and a second one 3-4 years later [10]. These observations suggested that disseminated cells do not grow continuously, but remain quiescent («dormant») for different periods of time, before resuming growth and forming metastases. Dormancy is clinically defined as the time elapsing between primary tumour removal and «late» relapse with no clinical evidence of diseases in the interval [11]. Mechanisms of cancer dormancy include cellular dormancy (i.e. cell cycle arrest), angiogenic dormancy (i.e. lack of angiogenesis) and immunological dormancy (i.e. cells kept in check by the immune system) [12]. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapies provide survival benefits to breast cancer patients, in particular in ER<sup>-</sup> cancers, by reducing rates of recurrences. It is assumed that the benefits are due to the killing of residual cancer cells, however, there is no formal evidence for it. To test whether induction of dormancy may be involved in these effects we treated cancer cells with chemotherapy and characterized the behavior of surviving cells. We observed that treated and surviving cells had a sustained activation of the IRF7/IFN- $\beta$ /IFNAR pathway. IFN signaling twisted a tumor promoting, myelomonocyte-dominated immune response toward a CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T cell dominated anti-tumor response keeping the disseminated cancer cells in check. Human data corroborated experimental results and showed that patients with a strong IFN response during chemotherapy had a better outcome [13]. These observations may open new opportunities to improve chemotherapy efficacy by stimulating IFN type I signaling in ER<sup>-</sup> breast cancers.

### Obesity-induced breast cancer relapses

Obesity represents a risk factor not only for incidence of ER<sup>+</sup> breast cancer in post-menopausal women, but also for metastatic progression and resistance to therapy in all subsets regardless of the menopausal state [14]. The mechanisms involved in the latter effects remain largely elusive. To experimentally address this question, we developed mouse models of postmenopausal obesity, and demonstrated that in ER<sup>+</sup> breast cancer, obesity promotes the expansion of claudin low, TNBC-like metastasis-initiating cells. The pro-metastatic effect of obesity is associated with hypoxia and recruitment of inflammatory cells [15].



More recently, we have identified a specific population of inflammatory cells recruited to the TME of obese mice capable of inducing an immunosuppressive state. Inhibition of these cells prevented obesity-mediated metastasis (Bousquenaud et al., submitted). These results open new opportunity for personalized adjuvant therapy for obese breast cancer patients.

### Breast cancer metastasis to the brain

Brain metastasis is a late complication of metastatic breast cancer whose incidence is on the rise due to the longer survival achieved through a better control of metastatic disease in other organs [16]. Treatments for brain metastases (i.e. whole-brain radiation therapy, stereotactic radiosurgery, chemotherapy, targeted therapies), show limited efficacy reflected in the short survival time upon diagnosis [17]. Current models of brain metastasis bypass primary tumor development and do not recapitulate all the steps of the metastatic cascade as they occur in patients [18]. To address this problem, we have developed the first model of spontaneous breast cancer metastasis to the brain in immunocompetent mice. With this model, in combination with patient-derived data, we performed functional genomic screening to identify molecules mediating brain metastasis. We demonstrate that the colonization step in the brain is the rate limiting event in brain metastasis formation and identified several key molecular mediators, including two candidate targets for which there are clinically available drugs (Lorusso et al., in revision; Wyss et al., in revision). As two of these drugs inhibited progression of already established metastases, they may be further considered for clinical testing in the treatment of breast cancer patients presenting with brain metastases.

### NSAID and tumor suppression

Inflammation not only increases the risk of cancer incidence but also promotes metastasis through the production of motility factors (e.g. chemokines) and modification of the extracellular matrix, by secreting matrix modifying enzymes (e.g. MMPs) [2]. Accordingly, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were shown to exert chemo-preventive effects in several cancers in particular of the colon [19], but also anti-tumor activities in adjuvant settings [20]. We have previously reported that COX-2 promotes tumor angiogenesis by regulating integrin function via PGE2 [21]. The long-term use of COXIBs, however, is not recommended to average risk individuals because of the elevated risk of potentially severe gastrointestinal and cardiovascular complications. In an effort to identify COXIBs-regulated tumor suppressors we performed a functional genomic screening and identified MAGI1 (MAGUK family member with inverted domain structure 1) as a new tumor suppressor in colorectal cancer. MAGI1 is a scaffolding protein that stabilizes

cadherin-mediated the cell-cell junctions. We showed that in colon cancer cells, MAGI1 suppresses Wnt signaling, induces a cohesive epithelial cell phenotype and decreases motility *in vitro*, and inhibits colorectal cancer growth, invasiveness and metastasis *in vivo* [22].

More recently, we showed that MAGI1 also acts tumor suppressive in ER<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup> breast cancer [23]. Within this breast cancer subtype, high MAGI1 expression is associated with a better prognosis, while low MAGI1 expression correlates with higher histological grade, increased aggressiveness and worse prognosis. In ER<sup>+</sup> breast cancer cells, MAGI1 is upregulated by estrogen and contributes to ER signaling. MAGI1 downregulation in ER<sup>+</sup> cancer cells, impairs ER signaling, activates PI3K signaling and generates a more aggressive phenotype. Strikingly, MAGI1 is downregulated by COX2 activity and PGE2 while it is upregulated by COXIB. We are currently dissecting the link between inflammation, MAGI1 loss, inhibited ERS1 signaling and activation of the PI3K pathway that may contribute to resistance to hormonal therapy observed in a fraction of treated patients.

### New approaches for breast cancer detection and monitoring

In spite of a decrease in mortality by approximately 30% over the past 30 years, breast cancer (BC) remains the leading cause of cancer-related mortality for women in industrialized countries [24]. About one third of patients still die of the disease, due to the formation of metastases. In order to decrease breast cancer mortality, it is crucial to diagnose BC as early as possible, particularly in younger women, and to prevent or treat metastases effectively. Mammography is the gold-standard for the early detection of breast cancer, but in spite of its benefits in reducing BC specific mortality it has some important limitations [25]: limited specificity and sensitivity, risk of overdiagnosis, risk of inducing BC in patients with DNA repair defect (e.g. BRCA1/2), not recommended before the age of 50. Importantly, there are no validated specific tests to actively and specifically assess whether the disease is cured, dormant or progressing after initial therapy. Alternative methods are needed to improve early detection and monitoring. Liquid biopsies based on the detection of circulating tumor cells (CTC) or cell free tumor derived DNA (ctDNA) or RNA (e.g. miRNA) are being investigated but their clinical applicability is hampered by low sensitivity and technical hurdles (particularly for CTC detection) [26]. Thus, there is an unmet need for a more sensitive, specific, acceptable and economically viable method of BC early detection.

– **Detection of circulating tumor cells (CTC) by bio-inspired signal amplification.** CTC detection remains a challenging endeavor because of the low frequency of



these cells (1 cell per  $10^9$ - $10^{10}$  leucocytes) especially for clinical purposes [26]. We looked for inspiration in Nature to improve CTC detection. In events necessary to maintain homeostasis and respond to damages, eliciting signals are often rare or weak (e.g. few ligands or few receptors), therefore a cascade-like amplification of the incipient signals is engaged to generate vigorous responses (e.g. intracellular signaling, the inflammatory response and coagulation are based on this principle). We used a DNA hybridization chain reaction (HCR) [20] approach consisting of DNA oligonucleotide hairpins activated by an initiator oligonucleotide that will switch structure and self-assemble into amplification polymers. Fluorescent labels attached to the hairpins will amplify the signal of the proceeding reaction. We used this method to detect HER2<sup>+</sup> cancer cells by attaching the anti-HER2 antibody (trastuzumab) to the initiator oligonucleotide. This approach resulted in highly specific signal amplification of the bound DNA against HER2<sup>+</sup> cells and peripheral blood leukocytes [27]. While these results demonstrate the feasibility of the approach, the sensitivity is still several orders of magnitude below the need for clinical detection and improvements are currently considered, in particular through the combination of plasmonic resonance-based detection.

– **Detection of nucleic acid by optical biosensing.** To detect cancer specific miRNAs with high sensitivity we are designing optical DNA origami biosensors [28]. Such biosensor consists of three rectangular layers of DNA helices connected with a hinge from the center allowing the opening of the layer at both sides. Layers are connected

with four locks on both sides to keep them in a closed state. Binding of miRNA to toehold causes opening of eth layers. In order to sense the binding of miRNAs, arrays of fluorophores are precisely positioned on top and middle layers. For detection we are using FRET and fluorescence quenching (Fig. 4). As a proof of concept, we are testing two breast cancer related miRNAs expressed in HER2<sup>+</sup> and triple negative breast cancer subtypes. Our results confirmed a difference in FRET efficiency between open and closed states of the biosensor. We are now optimizing quenching and FRET-based sensing mechanism in several conditions, as well as on single molecule level (Domljanovic, in preparation). We envision that DNA origami biosensors will offer an effective strategy for specific and sensitive detection of multiple disease related miRNAs or ctDNAs.

– **Exploiting the host response.** Growing primary tumors and metastases can mobilize myelomonocytic cells from the bone marrow which are then recruited at the tumor site to create an inflammatory-like microenvironment promoting tumor cell proliferation, survival, motility, angiogenesis and immune escape (Fig. 5) [2, 3]. By characterizing the transcriptome of circulating CD11b<sup>+</sup> cells, we have in the past defined a gene expression signature that lead to the development of a blood-based test for the non-invasive detection of advanced colorectal adenoma and cancer [29]. This test was further developed and validated in a large clinical study and is now on the market (COLOX®). More recently, we have performed preclinical and clinical studies using an advanced multi-omics analytical approach of circulating blood leukocytes and observed the appearance of bone marrow-derived cell populations associated with the presence of a primary or metastatic cancer (Cattin, submitted). We are now planning a multicentric case-control translational study to identify robust signatures to use in screening approach in complements to imaging-based methods and in breast cancer patients in remission after initial therapy to monitor disease progression. A test detecting relapses before metastases become symptomatic would allow adapting therapy when disease is still microscopic, before significant organ disruption and resistance have occurred. The need for such a test is intensified by the advent of effective second line therapies in recurrent cancers. This is best illustrated by the introduction of the PIK3CA inhibitor alpelisib in progressive ER<sup>+</sup> breast cancer. Combination of alpelisib with fulvestrant prolonged progression-free survival among patients with PIK3CA-mutated ER<sup>+</sup>/HER2<sup>+</sup> cancers that have relapsed under endocrine therapy [30]. Such a test would be integrated into current follow up protocols without disrupting ongoing practice.

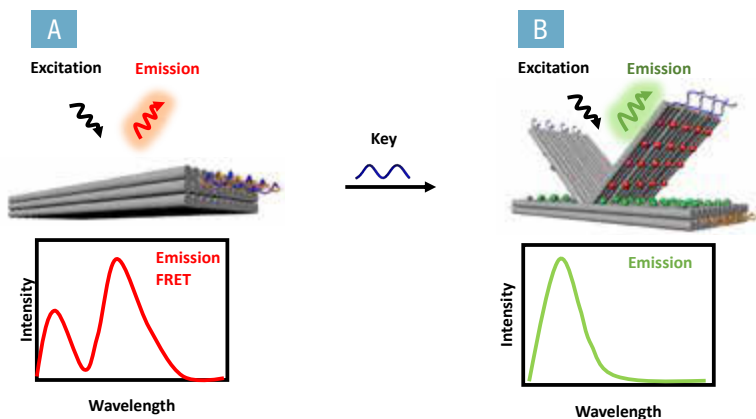
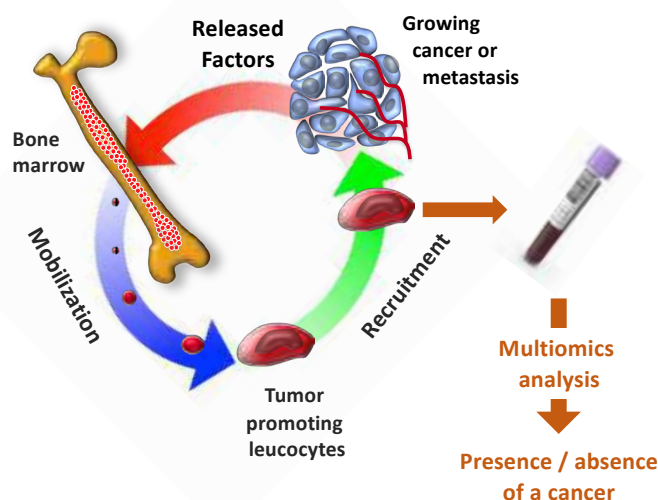


Fig. 4. Schematic representation of FRET-based detection mechanism of DNA origami biosensor. (A) In the absence of the target (key) the DNA origami is closed generating a FRET signal depicted in the spectrum below. (B) In the presence of the target (e.g. miRNA), the locks open resulting in change of FRET signal visible in the spectrum below (Image by I. Domljanovic).



**Fig. 5. Mobilized bone marrow leucocytes as biomarkers (and source thereof) to sense and monitor cancer.** Tumors and metastases mobilize myelomonocytic cells from the bone marrow through released factors. Mobilized cells are then recruited at the tumor site to promote tumor/metastasis growth. Characterization of these cells have revealed the appearance of rare CD11b+ cell populations and gene expression signatures associated with colorectal cancer. Similar observations were made in breast cancer.

## Conclusions and outlook

Our research has been inspired by clinically relevant questions with the long-term goal to identify mechanisms, molecules or events with therapeutic, prognostic and predictive implications. We have focused our work on two extremes of the broad spectrum of cancer: early detection and monitoring and metastatic disease. We believe that much remains to be done on both topics in order to decrease cancer-related mortality. We have been able to unravel mechanisms of breast cancer progression, metastasis and response to therapy and in particular the role of vascular and inflammatory cells. As the first laboratory at the University of Fribourg fully dedicated to experimental and translational cancer research after moving from Lausanne, we contributed to the raising visibility of Fribourg in this area of research. At the same time, our work would not have been possible without the collaborations that we have established over the years with many research laboratories and clinics in Switzerland and abroad, including: Department of Oncology CHUV (PD Dr. Zaman), Hôpital Fribourgeois (Prof. Betticher; Dr. B. Felley), IOSI Bellinzona (Prof. C. Sessa), IRB Bellinzona (Dr. Ugucioni), UNIL/SIB (Dr. M. Delorenzi), ZETUP (Dr. G. Fürstenberger), Clinica Luganese (Dr. A. Franzetti Pellanda), University of Fribourg (Prof. A. Fink, Prof. B. Rothen-Rüthishauser, Prof. M. Mayer, Prof. G. Acuna,

Prof. C. Szabo), University of Basel (Prof. G. Christofori), University of Geneva (Prof. B. Imhof, Prof. C. Bourquin), University of Bordeaux (Prof. A. Bikfalvi), ULB Brussels (Prof. C. Sotiriou), KLU Leuven (Prof. C. Desmedt) and more. For these collaborations we are very thankful. In the coming years we will further focus on clinically-oriented projects, in particular on the identification and validation of blood biomarker for (breast) cancer detection and monitoring, the translation of results on metastatic progression toward clinical testing, and the development of nanotools for the sensitive detection of miRNA and mRNA. We are open to and welcome further collaborations, as we believe that research in general, and cancer research in particular, vastly profit from sharing ideas, competences and resources.

## Acknowledgments

I would like to thank all past and present member of the laboratory (Fig. 2) for their excellent work, motivation and endurance on sometimes difficult projects. I also would like to thank all external collaborators, in particular clinical colleagues and patients, without whom translational projects would not have been possible. I am also thankful to funding agencies and sponsors that have supported our research throughout the years: Swiss Cancer League, Swiss National Science Foundation, CTI/Innosuisse, NCCR Molecular Oncology, NCCR Bioinspired Materials, Medic Foundation, ISREC Foundation, Swiss Heart Foundation, Stiftung zur Krebsbekämpfung, Leenards Foundation, Fondazione San Salvatore, Gebert Rüt Stiftung, Roche Research Foundation, Novartis Foundation, 3R Foundation, EU-FP7 programs (Cooperation Health TUMIC; MSC Smart; MSC, Smarter), the University of Fribourg, the Multidisciplinary Oncology Center at CHUV, Lausanne.

## References

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144: 646-674, 2011.
2. Lorusso G, Ruegg C. The tumor microenvironment and its contribution to tumor evolution toward metastasis. *Histochem Cell Biol* 130: 1091-1103, 2008.
3. Sleeman JP, Christofori G, Fodde R, et al. Concepts of metastasis in flux: The stromal progression model. *Semin Cancer Biol* 2012; in press.
4. Chiang AC, Massague J. Molecular basis of metastasis. *N Engl J Med* 359: 2814-2823, 2008.
5. Huang YT, Lan Q, Lorusso G, Duffey N, Ruegg C. The matrix-cellular protein CYR61 promotes breast cancer lung metastasis by facilitating tumor cell extravasation and suppressing anoikis. *Oncotarget* 8: 9200-9215, 2017.
6. Monnier Y, Farmer P, Bieler G, et al. CYR61 and alphaVbeta5 integrin cooperate to promote invasion and metastasis of tumors growing in preirradiated stroma. *Cancer Res* 68: 7323-7331, 2008.

7. Secondini C, Coquoz O, Spagnuolo L, et al. Arginase inhibition suppresses lung metastasis in the 4T1 breast cancer model independently of the immunomodulatory and anti-metastatic effects of VEGFR-2 blockade. *Oncoimmunology* 6: e1316437, 2017.
8. Cattin S, Fellay B, Pradervand S, et al. Bevacizumab specifically decreases elevated levels of circulating KIT+CD11b+ cells and IL-10 in metastatic breast cancer patients. *Oncotarget* 7: 11137-11150, 2016.
9. Stalin J, Garrido-Urbani S, Heitz F, et al. Inhibition of host NOX1 blocks tumor growth and enhances checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Life Sci Alliance* 2: e201800265, 2019.
10. Demicheli R. Tumour dormancy: findings and hypotheses from clinical research on breast cancer. *Semin Cancer Biol* 11: 297-306, 2001.
11. Demicheli R, Retsky MW, Hrushesky WJ, Baum M. Tumor dormancy and surgery-driven interruption of dormancy in breast cancer: learning from failures. *Nat Clin Pract Oncol* 4: 699-710, 2007.
12. Aguirre-Ghisso JA. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. *Nat Rev Cancer* 7: 834-846, 2007.
13. Lan Q, Peyvandi S, Duffey N, et al. Type I interferon/IRF7 axis instigates chemotherapy-induced immunological dormancy in breast cancer. *Oncogene* 38: 2814-2829, 2019.
14. Widschwendter P, Friedl TW, Schwentner L, et al. The influence of obesity on survival in early, high-risk breast cancer: results from the randomized SUCCESS A trial. *Breast Cancer Res* 17: 129, 2015.
15. Bousquenaud M, Fico F, Solinas G, Ruegg C, Santamaria-Martinez A. Obesity promotes the expansion of metastasis-initiating cells in breast cancer. *Breast Cancer Res* 20: 104, 2018.
16. Takei H, Rouah E, Ishida Y. Brain metastasis: clinical characteristics, pathological findings and molecular subtyping for therapeutic implications. *Brain Tumor Pathol* 33: 1-12, 2016.
17. Franchino F, Ruda R, Soffietti R. Mechanisms and Therapy for Cancer Metastasis to the Brain. *Front Oncol* 8: 161, 2018.
18. Bos PD, Nguyen DX, Massague J. Modeling metastasis in the mouse. *Curr Opin Pharmacol* 10: 571-577, 2010.
19. Moris D, Kontos M, Spartalis E, Fentiman IS. The Role of NSAIDs in Breast Cancer Prevention and Relapse: Current Evidence and Future Perspectives. *Breast Care (Basel)* 11: 339-344, 2016.
20. Choi HM, Beck VA, Pierce NA. Next-generation in situ hybridization chain reaction: higher gain, lower cost, greater durability. *ACS Nano* 8: 4284-4294, 2014.
21. Dormond O, Foletti A, Paroz C, Ruegg C. NSAIDs inhibit alpha V beta 3 integrin-mediated and Cdc42/Rac-dependent endothelial-cell spreading, migration and angiogenesis. *Nat Med* 7:1041-1047, 2001.
22. Zaric J, Ruegg C. Integrin-mediated adhesion and soluble ligand binding stabilize COX-2 protein levels in endothelial cells by inducing expression and preventing degradation. *J Biol Chem* 280: 1077-1085, 2005.
23. Alday-Parejo B, Richard F, Worthmuller J, et al. MAGI1, a New Potential Tumor Suppressor Gene in Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. *Cancers (Basel)* 12: 223, 2020. doi: 10.3390/cancers12010223.
24. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2012. *Ann Oncol* 23: 1044-1052, 2012.
25. van den Ende C, Oordt-Speets AM, Vroiling H, van Agt HME. Benefits and harms of breast cancer screening with mammography in women aged 40-49 years: A systematic review. *Int J Cancer* 141: 1295-1306, 2017.
26. Alix-Panabieres C, Pantel K. Clinical Applications of Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA as Liquid Biopsy. *Cancer Discov* 6: 479-491, 2016.
27. Rafiee SD, Kocabay S, Mayer M, List J, Ruegg C. Detection of HER2(+) Breast Cancer Cells using Bioinspired DNA-Based Signal Amplification. *ChemMedChem* 15: 661-666, 2020.
28. Loretan M, Domljanovic I, Lakatos M, Ruegg C, Acuna GP. DNA Origami as Emerging Technology for the Engineering of Fluorescent and Plasmonic-Based Biosensors. *Materials (Basel)* 13: 2185, 2020. doi.org/10.3390/ma13092185.
29. Ciarlioni L, Ehrensberger SH, Imaizumi N, et al. Development and Clinical Validation of a Blood Test Based on 29-Gene Expression for Early Detection of Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 22: 4604-4611, 2016.
30. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 380: 1929-1940, 2019.

## Correspondence:

Prof. Curzio Rüegg, Chair of Pathology  
Department of Oncology Microbiology and  
Immunology, NCCR Bioinspired Materials  
Faculty of Science and Medicine, University of Fribourg  
CH-1700 Fribourg, Switzerland  
curzio.ruegg@unifr.ch  
www3.unifr.ch/med/de/research/groups/ruegg/





## Oncology e-learning

*Your free education just one click away!*



Keep up-to-date via **#e\_ESO**

[www.e-eso.net](http://www.e-eso.net)

### e-Learn

with our experts,  
discussants and  
materials



### Access

any materials available on  
the site at any time



### Connect LIVE

on Thursday  
at 18:15 CET



### Interact

by asking questions to our  
experts BEFORE, DURING  
and AFTER the live sessions



### Get

CME credits



### Create

your own  
e-ESO agenda



### TOPICS & TYPES

- **Grandround Sessions** - sessions on hot-topics
- **Highlights Sessions** - key takeaways from major international events
- **From ESO Events** - speeches given during selected ESO conferences
- **Debate Sessions** - discussions about differing opinions
- **Oncoreview Sessions** - balanced and comprehensive overview of a specific topic
- **Clinical Case Sessions** - discussions of clinical cases
- **Oncology Basics** - sessions on the basics of oncology
- **Social Media Sessions**

### TYPES OF EDUCATIONAL MATERIALS

- **Recorded sessions** - live sessions that have been recorded and remain available online
- **Future live sessions** - scheduled sessions that are presented live online and offer interaction between speaker, discussant and participants
- **Downloadable PDF presentations** from past ESO events



Selected e-ESO educational materials have been organised into **PATHWAYS**: a series of sessions on a specific topic that provide a general overview. After completing a pathway, the attendee will be able to download a certificate of attendance.



Your regular appointments with education organised without commercial sponsorship by the European School of Oncology in collaboration with





## GU Cancer Forum

Date: January 9, 2021, Zurich  
January 28, 2021, Lausanne  
Tbd Ticino

Urogenital tumors present special challenges in clinical decision making. The GU Cancer Forum offers an up-to-date overview of the most important findings from research and practice in GU Oncology from the year 2020.



## SAKK Training Course for CRC's and CTN's

Date: January 28, 2021  
Place: Bern

This training is aimed at everyone who has recently taken on the duties of a clinical research coordinator or clinical trial nurse within the SAKK or SPOG research network, or is planning to do so. Sign up now on [sakk.ch](http://sakk.ch). Please be aware that the course is limited to 20 participants. For more information please visit [sakk.ch/events](http://sakk.ch/events).



## SAKK Translational Urogenital Cancer Network Meeting

Place: Hotel Uto Kulm  
Date: March 11 – 12, 2021

The development of innovative therapeutic avenues in oncology is a complex multi-disciplinary process. The clinical and basic aspects of tumor biology have to be integrated in an early phase to enable the best possible outcome.

The creation of a translational network, including basic/translational and clinical researchers, may create awareness of clinical needs among the implementation process of new ideas developed in the laboratory. Importantly, young investigators both in clinical and in translational research, are the key audience for this meeting. A collaboration between institutions and researchers will be facilitated and supported.

Registration is open: [www.sakk.ch/events](http://www.sakk.ch/events)



## Astellas/SAKK Translational Urogenital Cancer Network Meeting Award 2021

Astellas Pharma AG distributes the Astellas/SAKK Translational Urogenital Cancer Meeting Award with the support of SAKK and an independent jury at the SAKK Translational Urogenital Cancer Network Meeting, taking place on March 11 & 12, 2021.

The award will be conferred to an eligible candidate, who may be a physician or scientist, active in genitourinary oncology research within Switzerland.

The winner will be awarded as representative of a research group or project for the most innovative/promising translational research project.

Application is open: [www.sakk.ch/events](http://www.sakk.ch/events)



## SAKK Semi-Annual Meeting

Date: May 5 – 7, 2021

Place: Zurich

At the SAKK semi-annual meetings in May and November, SAKK project groups, working groups and sections meet to discuss and further develop trial proposals.

The bi-annual meeting also offers ample training and continuing education opportunities for investigators, clinical research coordinators, and other professionals working in clinical research. In addition to scientific symposia on current trends in oncology, the SAKK Patient Advisory Board also carries out an event specifically for patients, their relatives, and the general public.

For more information please visit [sakk.ch/events](https://sakk.ch/events).



## SAKK Post AACR

Date: May 6, 2021

Place: Zurich

Save the Date and be part at the first Swiss Post AACR Symposium.

Nationally renowned speakers and experts in the field will present the data from the AACR Annual Meeting, along with their interpretation, to an audience of specialists.

The course will be held in a hybrid format.

For more information please visit [sakk.ch/events](https://sakk.ch/events).

1<sup>th</sup> Swiss

# SMASH

Switzerland Meets the hemato-oncological abstracts of ASH

Sign up now on [sakk.ch](https://sakk.ch)



# YOUNG ONCOLOGY ACADEMY 2021

**PROMOTE YOUR ACADEMIC CAREER  
AND APPLY NOW ON [SAKK.CH](https://sakk.ch)!**

**APPLICATION DEADLINE:  
JANUARY 16, 2021**





# Kommunikation zwischen Krebsbetroffenen und Angehörigen: eine Literaturanalyse

Kristin Mosler, Verena Biehl, Dr. Jörg Haslbeck

## Zur Relevanz von Kommunikation bei Krebs

Durch die Diagnose, Behandlung und deren Folgen wird die Lebensqualität von Krebsbetroffenen und Angehörigen ohne adäquate begleitende Unterstützung erheblich beeinträchtigt [1]. Dabei ist die Kommunikation zwischen Krebsbetroffenen und Angehörigen ein Faktor, der die Lebensqualität beeinflussen kann, da sich krankheitsbedingt Rollenbilder verändern und Belastungen im Beziehungsgefüge entstehen können [2]. Sich verändernde Rollen und Routinen in Beziehungen können wiederum Kommunikationsprobleme nach sich ziehen, da bislang bewährte Gesprächsgewohnheiten im Kontext der Krebserkrankung unter Umständen nicht mehr greifen [3]. Auch eine Tabuisierung der Krebserkrankung im sozialen System kann Folgen für die Lebensqualität haben. Das Nichtansprechen der Diagnose mag einer schützenden Intention folgen, kann aber zu grösseren Krisen führen als wenn über die Krankheit kommuniziert wird, was zweifellos belastend für die Betroffenen ist [4]. Um Grundlagen für die Entwicklung geeigneter Interventionen zu erarbeiten, wurde die vorliegende Literaturstudie mit dem Ziel durchgeführt, Erkenntnisse zu den Auswirkungen von Kommunikation auf die Lebensqualität von Krebsbetroffenen und Angehörigen zu generieren.

## Systematische Recherche von Literatur

Im November 2019 hat die Erstautorin im Rahmen einer Qualifikationsarbeit an der Zürcher Hochschule für angewandte Wissenschaften ZHAW im Departement Gesundheit eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed, CINAHL und PsychINFO durchgeführt. Die Keywords für die Literatursuche wurden mithilfe des PICO-Modells (Patients, Intervention, Comparison, Outcome) gebildet [5] und eine Suchsyntax erstellt. Der Such- und Auswahlprozess geeigneter Literatur kann dem PRISMA-Flowchart in **Abbildung 1** entnommen werden.

Es konnten auf Basis von Ein- und Ausschlusskriterien (s. **Tab. 1**) 18 Artikel eingeschlossen werden. Für die Auswertung und Evaluation der Literatur wurde als Arbeitsinstrument zur kritischen Bewertung [6] die Checkliste Critical Appraisal of Scientific Articles [7] genutzt.

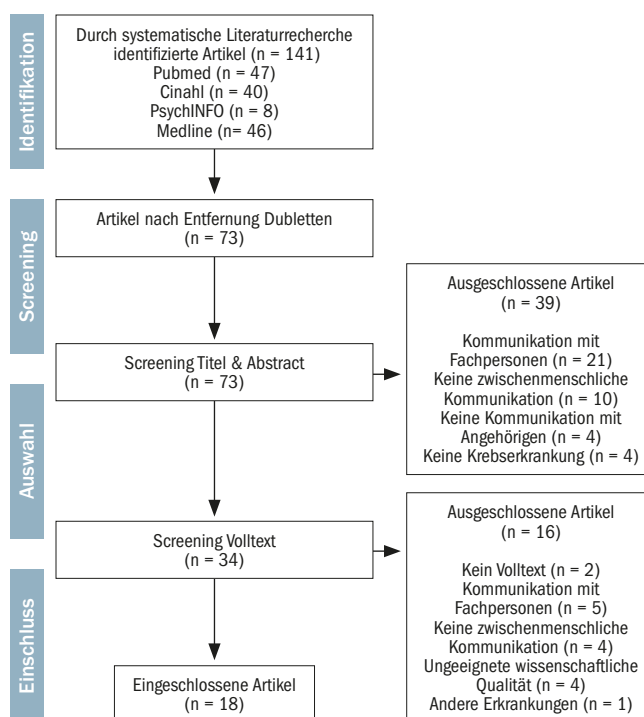


Abb. 1. PRISMA-Flowchart der Literatursuche und -auswahl.

## Resultate – Kommunikation und psychische, soziale sowie physische Lebensqualität

Die Mehrheit der 18 Artikel (72%) wurde zwischen 2010 und 2019 publiziert und über die Hälfte stammt aus den USA (61%). In den Studien, die den Artikel zugrunde liegen, wurden sowohl quantitative (45%), qualitative (20%) als auch mixed-methods (30%) Designs verwendet, deren Befunde nachfolgend bezogen auf die Bereiche der psychischen, sozialen und physischen Lebensqualität gebündelt werden.

Zur *psychischen Lebensqualität* gehören Gefühle wie Angst, Verhaltens- und Emotionskontrolle sowie kognitive Funktionen und die psychische Gesundheit [8, 9]. Diese Aspekte können bspw. durch vermeidende Kommunikationsstrategien wie das Nichtkommunizieren über

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Artikel in Deutsch, Englisch	Anderssprachige Artikel
Ähnliche kulturelle Settings wie die Schweiz	Andere kulturelle Settings
Kommunikation zwischen Angehörigen und Krebserkrankten	Kommunikation zwischen Fachpersonen und Krebserkrankten/Angehörigen
Interpersonale, verbale Kommunikation	Mediale Kommunikation
Krebserkrankungen	Andere Erkrankungen
Artikel aus Journals mit Peer-Review	Artikel aus anderen Quellen
Alle Publikationsjahre	–

Tab. 1. Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturanalyse.

die Krebserkrankung negativ beeinträchtigt werden. Zu den vermeidenden Kommunikationsstrategien gehört das «protective buffering», wenn Krebsbetroffene oder Angehörige ihre Ängste und Sorgen bezüglich der Krebserkrankung verschweigen, um ihr jeweiliges Gegenüber zu schützen. Dieses De-Thematisieren von Gefühlen kann sich für die Person, welche nicht über ihre negativen Emotionen spricht, als belastend erweisen [10]. Speziell bei den pflegenden Angehörigen können sich vermeidende Kommunikationsstrategien negativ auf die psychische Lebensqualität auswirken [11], da sich ohne offene Kommunikation Leid und Stress aufgrund der Krebserkrankung erhöhen können und so die psychische Gesundheit der Angehörigen beeinträchtigt werden kann [12]. Ferner kann konfliktreiche Kommunikation konsequenzenreich für die psychische Lebensqualität sein [11]. Hohe Konfliktlevel in von Krebs betroffenen Familien werden mit Depressionen assoziiert [13], hingegen wird eine offene Kommunikation mit geringem Konfliktpotenzial mit weniger Depressionssymptomen in Verbindung gebracht [14]. Da auch Forschungsergebnisse ohne Nachweis eines Zusammenhangs zwischen der Kommunikation von Krebsbetroffenen bzw. Angehörigen und Depressionen existieren [12], scheint es in der Literatur zu diesem Zeitpunkt noch keinen eindeutigen Konsens zum hier im Mittelpunkt stehenden Thema zu geben.

Die *soziale Lebensqualität* umfasst u.a. die Anzahl und Qualität sozialer Kontakte [9], die durch zwischenmenschliche Beziehungen und soziale Netzwerke geprägt werden [8]. Auch hier kann der Konfliktlevel zwischen Krebsbetroffenen und Angehörigen mit der sozialen Lebensqualität in betroffenen Familien zusammenhängen und sich negativ auf eben diese auswirken [12, 15]. Hier scheint eine Rolle zu spielen, ob Krebsbetroffene und Angehörige ähnliche oder diskrepante Kommunikationsmuster nutzen – wenn alle Beteiligten offen und empathisch kommunizieren, kann sich dies positiv auf die Bewältigung der Krebs-

erkrankung, Zufriedenheit in der Familie und den Umgang mit Angstgefühlen auswirken. Je diskrepanter die Kommunikationsmuster in den von Krebs betroffenen Familien sind, umso drastischer sind die Auswirkungen auf die Zufriedenheit im Allgemeinen und schlussendlich die soziale Lebensqualität [16].

Bei der *physischen Lebensqualität* handelt es sich um somatische Wahrnehmungen, Krankheitssymptome und Mobilitätseinschränkungen [8, 9]. Hier findet sich in der Literatur z. B. bei krebserkrankten Kindern ein Zusammenhang zwischen empfundenem Schmerz und der Kommunikationsweise der Eltern zu invasiven Behandlungen: abwertende Kommunikation kann zu mehr Schmerzen führen und die Reaktion auf die Behandlung beeinflussen, zudem fühlen sie sich in ihren Bedürfnissen nicht ernst genommen [17]. Demgegenüber gibt es Hinweise, dass sich eine offene Kommunikation in Familien mit einer an Krebs erkrankten Person positiv auf deren physische Lebensqualität und das Schmerzempfinden auswirkt, von der nicht zuletzt auch die Angehörigen profitieren [18]. Gleichwohl gilt es bezogen auf die Auswirkungen von offener Kommunikation auf die physische Lebensqualität weitere Faktoren wie die jeweilige Krebsart, das Alter, Geschlecht, die kulturelle Herkunft sowie die Rolle in der Familie zu berücksichtigen [10].

### Ein Fazit

Die Befunde aus der aktuellen Literatur verdeutlichen die Relevanz von Kommunikation bei Krebs für die Lebensqualität von Krebsbetroffenen und Angehörigen. Zwar existiert hierzu weiterer Forschungsbedarf zu Einflussfaktoren wie etwa Geschlecht, Alter, Kultur oder Erkrankung in Zusammenhang mit Kommunikation und Krebs, um zielgerichtete Interventionen entwickeln zu können. Gleichwohl zeigen die vorliegenden Erkenntnisse, wie wichtig es zur Unterstützung von Krebsbetroffenen und Angehörigen ist, in Angebote zur Förderung

von Kommunikationskompetenzen zu investieren. Für Fachpersonen im Schweizer Gesundheitswesen existiert diesbezüglich bereits das von der Krebsliga Schweiz angebotene Communication Skills Training, das Kompetenzen für eine einfühlsame Kommunikation in schwierigen Situationen bei Krebs vermittelt [19, 20]. International gibt es zudem Trainingsangebote, mit denen die Kommunikations- und Selbstmanagementkompetenzen von chronisch Erkrankten für einen effektiven Austausch mit Fachpersonen im Gesundheits- und Sozialwesen gefördert werden [21, 22]. Zu Krebs sind im angloamerikanischen Raum erste Kommunikationsangebote geprüft worden, um betroffene Familienmitglieder zu unterstützen, über die Krebsdiagnose, ihre Situation und Beziehung reden zu können [5, 23]. Zu prüfen wäre, inwieweit solche Ansätze auch in der Schweiz einen Mehrwert für die Gesundheit und Lebensqualität von Krebsbetroffenen und deren Angehörigen haben könnten, denn bislang existiert hierzu eine Angebotslücke.

## Literatur

- Riemann J. Leben mit und nach Krebs. DMW - Dtsch Medizinische Wochenschrift [cited 2019 Oct 24] 143: 297–297, 2018.
- Lim J, Paek M, Shon E. Gender and Role Differences in Couples Communication during Cancer Survivorship. *Cancer Nurs* 38: 289–313, 2015.
- Gorman LM. The Psychosocial Impact of Cancer on the Individual, Family, and Society. In: *Psychosocial Nursing Care Along the Cancer Continuum* 2006, p. 3–23.
- von Schlippe A. Chronische Krankheit im Kontext sozialer Systeme. *Systema* 17: 20–37, 2003.
- Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ. Users' Guides To The Medical Literature Essentials of Evidence-Based Clinical Practice. *J Chem Inf Model* Vol. 53, 2008.
- Ris I, Preusse-Bleuler B. AICA: Arbeitsinstrument für ein Critical Appraisal eines Forschungsartikels. Schulungsunterlagen Bachelorstudiengänge Departement Gesundheit ZHAW 2015, p. 1–20.
- Prel J-B du, Röhrig B, Blettner M. Critical Appraisal of Scientific Articles. *Dtsch Aertzteblatt Online* 106: 100–105, 2009.
- Ware JE. Standards for validating health measures: definition and content. *J Chronic Dis* 40: 473–480, 1987.
- Aaronson NK. Quantitative issues in health-related quality of life assessment. *Health Policy (New York)* [cited 2020 Mar 8] 10: 217–230, 1988.
- Badr H. New frontiers in couple-based interventions in cancer care: refining the prescription for spousal communication. *Acta Oncol* 56: 139–145, 2017.
- Shin DW, Shin J, Kim SY, et al. Family Avoidance of Communication about Cancer: A Dyadic Examination. *Cancer Res Treat* 48: 384–392, 2016.
- Haun MW, Sklenarova H, Winkler EC, et al. Assessing patient-caregiver communication in cancer—a psychometric validation of the Cancer Communication Assessment Tool (CCAT-PF) in a German sample. *Support Care Cancer* 22: 2473–2478, 2014.
- Siminoff LA, Zyzanski SJ, Rose JH, Zhang AY. The Cancer Communication Assessment Tool for Patients and Families (CCAT-PF): a new measure. *Psychooncology* 17: 1216–1224, 2008.
- Shin DW, Shin J, Kim SY, et al. Cross-cultural validation of Cancer Communication Assessment Tool in Korea. *Psychooncology* 24:197–203, 2015.
- Rose JH, Radziewicz R, Bowman KF, O'Toole EE. A coping and communication support intervention tailored to older patients diagnosed with late-stage cancer. *Clin Interv Aging* 3: 77–95, 2008.
- Hilton BA, Koop PM. Family Communication Patterns in Coping with Early Breast Cancer. *West J Nurs Res* 16: 366–391, 1994.
- Cline RJW, Harper FWK, Penner LA, et al. Parent communication and child pain and distress during painful pediatric cancer treatments. *Soc Sci Med* 63: 883–898, 2006.
- Lim J-W. Communication, coping, and quality of life of breast cancer survivors and family/friend dyads: a pilot study of Chinese-Americans and Korean-Americans. *Psychooncology* 23: 1243–1251, 2014.
- Stiefel F, Bourquin C. Moving toward the next generation of communication training in oncology: The relevance of findings from qualitative research. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019 Aug 20;eFirst.
- Krebsliga Schweiz. Kommunikationstraining für Ärztinnen, Ärzte und Pflegefachleute 2020 [Internet] [cited 2020 Sept 28]. Available from: <https://www.krebsliga.ch/fachpersonen/weiterbildungen/kommunikationstraining/>
- Universitätsklinikum Freiburg. KOKOS-Die Patientenschulung für Kommunikationskompetenzen in Arztgesprächen [Internet] Freiburg [cited 2020 Sept 28]. Available from: [http://www.imbi.uni-freiburg.de/dateien/SEVERA/Projekte/kokopa/infoflyer\\_kokos\\_dez14-2.pdf](http://www.imbi.uni-freiburg.de/dateien/SEVERA/Projekte/kokopa/infoflyer_kokos_dez14-2.pdf)
- Schöpf AC, Schlöffel M, Amos T, Thyrolf A, Lamprecht J, Mau W, et al. Development and Formative Evaluation of a Communication Skills Training Program for Persons with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Health Commun* 34: 680–688, 2019.
- Porter LS, Fish L, Steinhauser K. Themes Addressed by Couples With Advanced Cancer During a Communication Skills Training Intervention. *J Pain Symptom Manage* 56: 252–258, 2018.

## Autorinnen und Autor:

Kristin Mosler, BSc, absolvierte bei der Krebsliga Schweiz 2019/2020 ein Praktikum im Rahmen ihres Bachelors Prävention & Gesundheitsförderung an der Zürcher Hochschule für angewandte Wissenschaften ZHAW.

Verena Biel, MA, ist als Dozentin im Bachelorstudiengang Gesundheitsförderung und Prävention an der Zürcher Hochschule für angewandte Wissenschaften ZHAW tätig.

Dr. Jörg Haslbeck, MSc, leitet bei der Krebsliga Schweiz in Bern die Abteilung Nachsorge.



## What is a fair price?

### New definition of a fair price by ECL and cancer leagues' reflections on fair pricing of cancer medicines

The ever increasing prices of cancer medicines across Europe and beyond have become a subject of increasing concern for health policy makers and payers posing severe threats to patient care and outcomes. In September, the European Cancer Leagues published a new definition of «fair price» for cancer medicines. The paper concludes that a «fair price» is justifiable, predictable and cost-effective within the aims and priorities of the healthcare systems and the available budget. It also includes a series of recommendations setting out how the EU and national governments should work together by urgently responding to the soaring cost of cancer treatments and how the pharmaceutical industry should mitigate this public health threat.

All European countries are affected. The ageing populations and an increasing need for healthcare services combined with an increase in the societal cost of providing care cause budgetary and affordability constraints for most health systems. However, the experienced growth of the health systems' expenditure on cancer medicines cannot be justified by the rising incidence of cancer alone.

«In addition to the ethical and economic dimension there are also technical and organisational challenges in justifying a «fair» price. We believe that the efforts of multiple stakeholders and a stronger collaboration across Europe in this area are highly needed» says contributing author Dimitri Kohler, who is representing the Swiss Cancer League in the ECL Task Force and on its steering committee.

ECL's recommendations for policy-makers include calls for

- the establishment of a High-Level Working Group on fair pricing facilitated by the European Commission to connect all relevant stakeholders
- expanding existing structures (eg. the EURIPID database)
- reviewing regulatory incentives where they may lead to unaffordability of products
- attaching conditionalities to national and EU public funding

For pharmaceutical companies, ECL advises incorporating responsibility for access and sustainability (CSR) of healthcare systems as part of their market access and pricing strategies for medicines; applying a higher degree of cost-consciousness throughout the value-chain; and increasing transparency and ethical standards throughout product development.

#### **About the ECL's «Access to Medicines Task Force»**

*Established in 2016, the ECL Access to Medicines Task Force aims to make safe and effective medicines available to all cancer patients in Europe by insisting on accessibility, availability, affordability and increased transparency related to medicine prices, ultimately leading to sustainability of healthcare systems. The Task Force strongly believes in the power of constructive dialogue. It urges all stakeholders to push for accessibility to high quality treatments, improving both survival and the quality of life of cancer patients. The ECL Task Force connects 30 national and regional cancer societies in 25 European countries, representing over 500 million Europeans. The Swiss Cancer League is part of and member of the steering committee of the Task Force.*

# Fort- und Weiterbildungen der Krebsliga Schweiz

## Formation continue de la Ligue suisse contre le cancer

### «CAS IN GRUNDLAGEN DER PSYCHOONKOLOGIE» 2021-2022

Die Krebsliga Schweiz und die Psychologische Fakultät der Universität Basel bieten einzigartig ein dreistufiges Weiterbildungsangebot in der Psychoonkologie an: Certificate of Advanced Studies (CAS) in Grundlagen der Psychoonkologie, Diploma of Advanced Studies (DAS) in Psychoonkologischer Beratung, Master of Advanced Studies (MAS) in Psychoonkologie.

Die Studiengänge vermitteln Wissen aus den Fachgebieten Psychologie, Medizin, Pflege und Sozialarbeit. Mit dieser Weiterbildung werden die Teilnehmenden befähigt, mit Menschen, die an einer Krebserkrankung leiden, zu arbeiten.

Zielgruppen sind Fachpersonen aus der Medizin und Pflege (Onkologie, Psychiatrie), Psychologie, Sozialarbeit, Theologie, Kunsttherapie sowie weitere Fachpersonen aus dem Gesundheits- und Sozialbereich.

**Der «CAS in Grundlagen der Psychoonkologie» 2021 – 2022 startet im August 2021.**

**Anmeldungen sind per sofort möglich.**

**Weitere Informationen finden Sie auf der Website der Krebsliga Schweiz [www.krebsliga.ch/psychoonkologie](http://www.krebsliga.ch/psychoonkologie)**

### «CAS IN GRUNDLAGEN DER PSYCHOONKOLOGIE» 2021-2021

Einzel-Workshops des «CAS in Grundlagen der Psychoonkologie» 2021-2022 sind in Planung.

**Weitere Informationen und Anmeldung finden Sie unter [www.krebsliga.ch/psychoonkologie](http://www.krebsliga.ch/psychoonkologie)**

### «KOMMUNIKATIONSTRAINING»

#### **Bildungsangebot für Ärztinnen, Ärzte und Pflegefachleute von Krebskranken**

aus der Onkologie, Radioonkologie, Hämatologie, Inneren Medizin, Allgemeinen Medizin, Chirurgie, onkologischen Gynäkologie und Urologie.

**21.-22.01.2021, Olten – Anmeldeschluss 11.12.2020**

**04.-05.03.2021, Olten – Anmeldeschluss 21.01.2021**

**27.-28.05.2021, Olten – Anmeldeschluss 16.04.2021**

**11.-12.11.2021, Olten – Anmeldeschluss 21.09.2021**

Dieser Kurs ist für den Erwerb des Facharzttitels in Medizinischer Onkologie und Hämatologie obligatorisch. Diverse medizinische Fachgesellschaften vergeben Fortbildungspunkte/Credits.

**Information und Anmeldung: [www.krebsliga.ch/kommunikationstraining](http://www.krebsliga.ch/kommunikationstraining)**

### «KOMMUNIKATIONSTRAINING»

#### **Bildungsangebot für pädiatrische Onkologen und Onkologiepflegende**

Die Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie, sowie die Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe anerkennt das Angebot mit 12 Creditpunkten als fachspezifische Kernfortbildung.

**Information und Anmeldung: [www.krebsliga.ch/kommunikationstraining](http://www.krebsliga.ch/kommunikationstraining)**

### «MIEUX COMMUNIQUER»

#### **Formation continue pour médecins et personnel infirmier en oncologie**

Ce cours est destiné à des personnes expérimentées travaillant en oncologie, et souhaitant perfectionner leurs connaissances en techniques de communication.

**22.-23.04.2021, Jongny – Clôture des inscriptions 21.03.2021**

Cette formation continue est obligatoire pour l'obtention du titre de spécialiste en oncologie médicale et en hématologie. Des différentes sociétés médicales reconnaissent ce cours et lui octroient des crédits de formation continue.

**Information et inscription: [www.liguecancer.ch/formation-mieux-communiquer](http://www.liguecancer.ch/formation-mieux-communiquer)**

### «MIGLIORARE LA COMUNICAZIONE»

#### **Formazione continua per medici e personale infermieristico operanti in ambito oncologico**

Questo corso si rivolge alle persone che lavorano nel campo dell'oncologia e che desiderano perfezionare le loro conoscenze riguardo alle tecniche di comunicazione.

**Primo trimestre 2021**

Questa formazione continua è obbligatoria per ottenere il titolo di specialista in oncologia medica ed ematologia. Diverse società svizzere di medicina riconoscono questo corso con dei crediti di formazione continua.

**Informazioni e iscrizione: [www.legacancro.ch/migliorare-la-comunicazione](http://www.legacancro.ch/migliorare-la-comunicazione)**



## Grant Application Portal



CC Grant Tracker

### Eingabe von Forschungs- und Stipendiengesuchen

Wissenschaftlich gut begründete Anträge können  
**bis spätestens 31. Januar 2021** eingereicht werden.

Die Gesuche werden von der Wissenschaftlichen Kommission (Mitglieder siehe: [www.cancerresearch.ch/funding](http://www.cancerresearch.ch/funding)) unter Beiziehung von externen Expertinnen und Experten begutachtet. Der abschliessende Entscheid, welche Gesuche unterstützt werden, liegt beim zuständigen Vorstand der Krebsliga Schweiz bzw. der Stiftung Krebsforschung Schweiz.

Damit ein Forschungsgesuch von der Wissenschaftlichen Kommission beurteilt werden kann, sind die formalen Gesuchsbedingungen einzuhalten:

- Offizielles Grant Application Portal benutzen: <https://gap.swisscancer.ch>.
- Gesuchstellende müssen eine unabhängige Forschungsposition innehaben und an einem schweizerischen Krebsforschungsinstitut tätig sein.
- Die maximale Projektdauer ist 4 Jahre.
- Der maximale Gesuchsbetrag beträgt CHF 375 000.–.
- Die Sprache für die Gesuchseingabe ist Englisch.
- Die Bedeutung der zu erwartenden Resultate für die Krebsbekämpfung muss dargelegt werden.
- Das Forschungsgesuch beinhaltet Forschungsplan, Lebenslauf, Publikationsliste und detaillierten Finanzbedarf.
- Ein ausgedrucktes und unterschriebenes Exemplar des online generierten Gesuchs in Papierform an untenstehende Adresse senden.

Postadresse und Auskünfte: Forschungsförderung, Krebsforschung Schweiz, Effingerstrasse 40, Postfach, 3001 Bern, Tel. +41 (0)31 389 91 09, [scientific-office@swisscancer.ch](mailto:scientific-office@swisscancer.ch)

---

### Dépôt des demandes de subsides et de bourses

Les demandes dûment motivées scientifiquement peuvent être présentées  
**au plus tard jusqu'au 31 janvier 2021.**

Les demandes sont expertisées par la Commission scientifique (membres voir: [www.cancerresearch.ch/funding](http://www.cancerresearch.ch/funding)) qui s'adjoit des experts externes. La décision finale quant au choix des demandes bénéficiant d'un soutien relève de la compétence des comités respectifs de la Ligue suisse contre le cancer ou de la fondation Recherche suisse contre le cancer.

Pour qu'une demande puisse être examinée par la Commission scientifique, veuillez suivre la procédure suivante:

- Utiliser le site Grant Application Portal: <https://gap.swisscancer.ch>.
- Les requérant(e)s doivent occuper un poste de recherche indépendant et travailler dans un institut suisse de recherche sur le cancer.
- La durée du projet n'excède pas 4 ans.
- Le montant de la demande ne dépasse pas CHF 375 000.–.
- La demande est adressée en anglais.
- La demande doit exposer l'importance des résultats attendus pour la lutte contre le cancer.
- La demande de recherche comprend un plan de recherche, un curriculum vitae, la liste des publications et le détail des besoins financiers.
- Imprimer un exemplaire de la demande générée en ligne, signer et envoyer par courrier postal à l'adresse ci-dessous.

Adresse postale et renseignements: Promotion de la recherche, Recherche suisse contre le cancer, Effingerstrasse 40, case postale, 3001 Berne, tél. +41 (0)31 389 91 09, [scientific-office@swisscancer.ch](mailto:scientific-office@swisscancer.ch)



## Erfolgreicher Einsatz von Spitalclowns in der Kinderonkologie

Jean-Pierre Bourquin<sup>1</sup> und Gabi Boegli<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie/Immunologie/SZT/Somatische Gentherapie

<sup>2</sup> Pflegedienst und Projektleiterin Spitalclowns

Vor zwei Jahren lancierte das Universitäts-Kinderspital Zürich ein Projekt mit dem Ziel, Spitalclowns in der Behandlung und Betreuung von Patientinnen und Patienten einzusetzen. Seither sind die beiden fest angestellten Spitalclowns Flippa und Dada aus dem Spitalalltag nicht mehr wegzudenken. Durch ihre tägliche Arbeit gewinnen sie das Vertrauen der Kinder sowie Familien und tragen wesentlich zur Linderung von Schmerz und Angst, auch bei onkologischen Patientinnen und Patienten bei.

Die Schminke ist aufgetragen, das Kostüm sitzt. Dr. Prof. Dada blickt ein letztes Mal in den Spiegel, setzt sich dann an seinen Computer. 8 Uhr – David zur OP begleiten; 8.45 Uhr – Simona in der Onkopoli beim Port anstechen unterstützen; 10 Uhr – zu Rahand für einen schmerzhaften Verbandswechsel, danach Visite bei Edwin (Abb. 1). Ein dichtgedrängter Arbeitstag erwartet Dada heute. Er setzt sich seine Gesichtsmaske auf, «damit die Corona-Käfer keine Chance haben», und zieht Richtung OP-Trakt los.

### Ein Teil des Behandlungsteams

Seit zwei Jahren gehört Dada zusammen mit Flippa zum Team der Spitalclowns am Kinderspital Zürich. Die beiden Clowns sind fest angestellt am Kinderspital, sie stehen von Montag bis Freitag, von Morgen bis Abend im Spital im Einsatz. Statt nur punktuell und unregelmässig können sie dank der Festanstellung kranke Kinder und Jugendliche über die gesamte, zuweilen monate- oder jahrelange Behandlungsdauer durch alle Höhen und Tiefen begleiten. Durch die hohe Präsenz und Kontinuität hat sich auch eine verlässliche Zusammenarbeit zwischen den medizinischen Behandlungsteams und den Spitalclowns entwickelt. Immer mehr Ärztinnen, Ärzte und Pflegefachpersonen planen die Spitalclowns bei Behandlungen direkt mit ein, beziehen sie bei Besprechungen zu Strategien und Einsätzen mit ein. Das Clowing-Angebot, gerade bei unangenehmen Interventionen für Kinder, hat sich im Kinderspital fest etabliert. Das zeigt auch die Anzahl Einsätze pro Kind/Familie: Über die Behandlungsdauer von 18 Monaten besuchten die Spitalclowns ein chronisch krankes Kinder bis zu 100 Mal.

Abb. 1. Spitalclowns Dada und Flippa auf der Visite beim Onkologiepatienten Edwin.



## Zur Unterstützung von Kindern mit erheblichen Belastungen

Das Projekt eines systematischen Einsatzes von Spitalclowns wurde durch eine Leiterin Pflegedienst des Kinderspitals initiiert. Aufgrund vorausgehender Erfahrungen mit punktuellen und über eine externe Stiftung organisierten Einsätzen von Spitalclowns wurde klar, dass gerade bei chronisch kranken Kindern mit erheblichen Belastungen und langen Behandlungsdauern mehr Kontinuität in der Begleitung durch die Spitalclowns angebracht ist. Heute lenken die Spitalclowns kranke Kinder bei schmerzhaften oder Angst auslösenden Eingriffen ab, geben ihnen und ihren Angehörigen Mut und sind auch dann zur Stelle, wenn ein Kind spontan nach ihnen verlangt. Sie bauen vertrauensvolle Beziehungen auf. Gerade bei schmerzvollen Interventionen bieten sie Unterstützung, indem sie die Patientinnen und Patienten ablenken und ihnen beistehen. So kann das medizinische Fachpersonal die Kinder besser behandeln. Diese wiederum erleben die Intervention positiver und lassen sich ein nächstes Mal unbefangener darauf ein.

Erste Auswertungen des Clowning-Angebots verdeutlichen, dass die Nachfrage gross ist – insbesondere im Onkologie-Zentrum. Aufgrund der hohen emotionalen Belastung, der langwierigen Therapien und Interventionen sprechen Krebspatientinnen und -patienten besonders gut auf die Präsenz der Spitalclowns an. So leisteten die Spitalclowns bis heute die Mehrheit ihrer Einsätze auf der Onkologischen Abteilung (Abb. 2). Diese verfolgt das Ziel, die Spitalclowns in das Behandlungsteam zu integrieren, um 1) schmerzhaftes Interventionen zu begleiten, 2) eine Kontinuität zu schaffen, um die

Angst der Kinder und Familien anzugehen, 3) das Behandlungsteam in Kommunikation und Ablenkungsstrategien anzuleiten und 4) mit nicht medikamentösen Techniken Alternativen für die Schmerzbehandlung zu schaffen.

## Für die gesamte Familie

Nicht nur die Kinder erfreuen sich an den Spitalclowns, auch deren Angehörige schätzen die unbeschwernten Momente im oft belastenden Spitalalltag. Aus den Rückmeldungen von betroffenen Familien geht hervor, dass dank der kreativen Ablenkung durch die Spitalclowns sich die Kinder eher auf Interventionen einlassen. Die Clowns vermögen zu einer positiven Atmosphäre beizutragen und die Eltern in ihrer Rolle zu stärken. Folgende Beispiele zeigen auf, wie die Begleitung der Spitalclowns bei Intervention im Spitalalltag die Kinder prägt:

«Vom Tag an, als Prof. Prof. Flippa uns am Spitalbett besuchte, ging es mit meiner Sina emotional aufwärts. Flippa schenkte ihr ungeteilte Zeit. Sie war lustig, aufmunternd, herzlich und abenteuerlich.»

«...Dada kam mit seiner Maus Mathilda zur Blasen- und Rektalmanometrie. Dada sang mit unserem 2.5 Jahre alten Sohn, lenkte ihn mit einem Bilderbuch ab, gab ihm aber auch Zeit zu beobachten, was mit ihm geschieht, lenkte wieder mit Seifenblasen und der Maus ab. ... Es brauchte weder Dormikum noch Lachgas. Am Abend meinte unser Sohn, dass er am nächsten Tag wieder zu Clown Dada wolle. Zusammen mit seinem Bruder spielt er nun oft Clown Dada.»

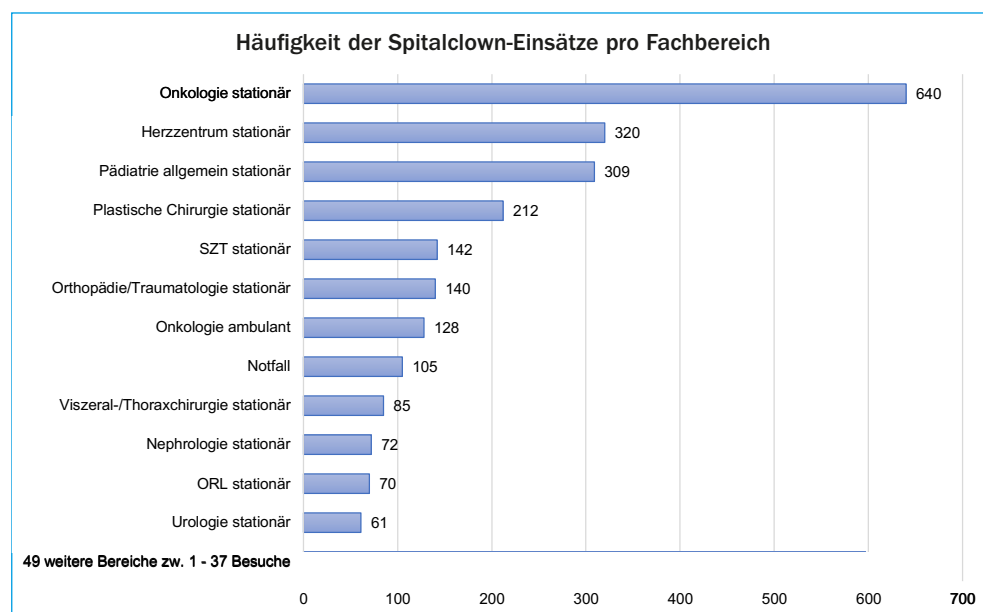


Abb. 2.  
Häufigste Einsatzorte der Spitalclowns am Kinderspital. Auswertungen zwischen Oktober 2018 – Februar 2020 ergaben 2881 Einsätze bei 855 Kindern. Die Einsätze werden durch das Behandlungsteam beantragt und die Arbeit der Spitalclowns wird im Patientendokumentationssystem festgehalten.

«...Bei schon vorbelasteten Kindern können die Clowns über ihre „Aussenrolle“ eine Stärkung fürs Kind sein: sie können es symbolisch „verteidigen“, ihm beistehen und gleichzeitig den Fokus der Aufmerksamkeit von der Angst bzw. Schmerzen (sowohl des Kindes als auch häufig der Eltern) ablenken. Sie triangulieren die Beziehung bzw. die Interaktion zwischen Behandlungsteam, das etwas „Unangenehmes“ am Kind machen muss, und dem Kind sowie der Familie – was oft zu einer spontanen Entspannung führt. Meine Erfahrungen sind durchwegs sehr positiv, dass die Präsenz der Clowns gewisse Abläufe ermöglichen, die z.T. zu einem Abbruch führen würden oder mit stundelangen Vorbereitungen und vermehrter Medikamentengabe verbunden wären.»

Aufgrund der herausragenden Erfahrungen in den letzten Jahren hat das Kinderspital entschieden, die Spitalclowns über das Pilotprojekt hinaus unbefristet zu beschäftigen. Unterdessen ist aus dem Clown-Duo ein Trio geworden. Seit August 2020 unterstützt Dr. Prof. Knopf das kleine Team. Die Spitalclowns werden vollständig mittels Spenden finanziert. Nur dank der grosszügigen Unterstützung der Spenderinnen und Spender kann das Angebot der Spitalclowns nachhaltig erweitert werden.

### Forschung zu Spitalclowns liefert vielversprechende Erkenntnisse

Der Einsatz von Clowns im Gesundheitswesen etabliert sich nun rasch zu einem neuen Standard in der Pädiatrie. Weltweit sind heute über 175 Organisationen zu finden, welche Spitalclowns unterstützen [1], in Europa, Israel, USA, Canada, Lateinamerika, Südafrika und Japan. Spitalclowns haben häufig eine spezialisierte Ausbildung im medizinischen Bereich. In Israel wurde das erste akademische Bachelor Programm in «Medical Clowning» an der Universität Haifa etabliert. Umgekehrt werden an medizinischen Fakultäten Kurse durch Spitalclowns angeboten, um über diese alternativen Therapiemöglichkeiten zu informieren. In den letzten zehn Jahren wurden einige Studien durchgeführt, welche die Bedeutung der Einsätze von Spitalclowns unterstützen. In einer randomisierten Studie mit 77 Familien wurde eine Reduktion der präoperativen Angst bestätigt, auch bei Eltern [2], dies bestätigte frühere Beobachtungen [3]. Eine andere randomisierte Studie deutet darauf hin, dass der Einsatz von Spitalclowns dieselbe Wirkung wie eine Prämedikation mit Midazolam vor der Anästhesie hat [4]. Auch bei dem Einsetzen von intravenösen Kathetern konnte eine beruhigende Wirkung der Spitalclowns dokumentiert werden [5]. Desweiteren prägen Spitalclowns die positive Atmosphäre im interdisziplinären Behandlungsteam. Mit Ablenkung können auch radiologische Untersuchungen häufiger ohne Narkose stattfinden.

Das Kinderspital Zürich will nun erste Forschungsarbeiten initiieren, um die Methodik und Techniken der Spitalclowns sowie deren Wirksamkeit wissenschaftlich zu untersuchen. Dadurch erhofft man sich, das Spitalclown-Angebot in Zukunft noch stärker auf die Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten sowie deren Familien abstimmen zu können.

### Spitalclowns gewinnen an Bedeutung

Zusammenfassend erfährt das Angebot der Spitalclowns weltweit immer mehr Beachtung und etabliert sich in pädiatrischen Institutionen. Das Kinderspital Zürich hat als Vorreiterin in der Schweiz Spitalclowns fest angestellt. Deren Tätigkeit kommt besonders dort zu tragen, wo chronisch kranke Patientinnen und Patienten über längere Behandlungsdauer Interventionen über sich ergehen lassen müssen. So besteht am Kinderspital Zürich die grösste Nachfrage nach den Spitalclowns in der Onkologischen Abteilung. Hier arbeitet das medizinische Behandlungsteam, zu dem auch Psychologinnen und Psychologen zählen, eng mit den Spitalclowns zusammen – zum Wohle der kranken Kinder. Die Zusammenarbeit soll in Zukunft verstärkt werden, um individualisierte Lösungen für die jungen Patientinnen und Patienten zu ermöglichen. Zudem werden erste Schritte in der Erforschung des Spitalclownings am Kinderspital unternommen, um zu belegen, wie wertvoll diese einmalige Verbindung von Medizin und Kunst ist.

### Referenzen

1. EFHCO (2020, September 18). European federation of healthcare clown organizations: Search results. Abgerufen 18. September 2020, von <http://www.efhco.eu/search-organizations>.
2. Dionigi A, Sangiorgi D, & Flangini R. Clown intervention to reduce preoperative anxiety in children and parents: A randomized controlled trial. *J Health Psychol* 19: 369-380, 2014.
3. Costa Fernandes S, & Arriaga P. The effects of clown intervention on worries and emotional responses in children undergoing surgery. *J Health Psychol* 15: 405-415, 2010.
4. Golan G, Tighe P, Dobija N, Perel A, & Keidan I. Clowns for the prevention of preoperative anxiety in children: a randomized controlled trial. *Paediatr Anesth* 19: 262-266, 2009.
5. Wolyniez I, Rimon A, Scolnik D, et al. The effect of a medical clown on pain during intravenous access in the pediatric emergency department a randomized prospective pilot study. *Clin Pediatr* 52: 1168-1172, 2013.

### Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Jean-Pierre Bourquin  
Gabi Boegli  
Universitäts-Kinderspital Zürich  
Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich  
[jean-pierre.bourquin@kispi.uzh.ch](mailto:jean-pierre.bourquin@kispi.uzh.ch)  
[gabi.boegli@kispi.uzh.ch](mailto:gabi.boegli@kispi.uzh.ch)



## Psychoonkologische Aspekte in der Begleitung von LymphompatientInnen

Dipl. Psych. FH Stefan Mamié, Psychoonkologischer Psychotherapeut SGPO, Psycho-Sexologe ESSM  
Dr. med. Dr. rer. nat. Edith Greiner-Mai, Fachärztin für Psychiatrie und Psychotherapie FMH

Im folgenden Beitrag aus der psychoonkologisch - psychotherapeutischen Praxistätigkeit sollen exemplarisch anhand zweier Fallbeispiele verschiedene psychosoziale Dimensionen sichtbar gemacht werden. Selbstverständlich trifft hier vieles nicht nur auf Lymphom PatientInnen zu, sondern kann auch auf andere Tumorentitäten übertragen werden.

### Der Fall Liviero\*

*Stefan Mamié*

Ich möchte Ihnen Herrn Liviero vorstellen, Jg. 1990, mit Morbus Hodgkin Lymphom, Stadium II B, ED 11/2016, kein Knochenmarksbefall. Er durchlief eine Therapie mit je zwei voll dosierten BEACOPPesc (12/2016 - 01/2017) und ABVD-Zyklen (01/2017 - 03/2017) sowie eine konsolidierende Radiotherapie zervikal rechts bis oberes Mediastinum mit 15 x 2 Gy.

Der Patient wurde mir von der Onkologin bereits um den ersten Therapiezyklus zugewiesen wegen ausgeprägter affektiver Unruhe, innerer Anspannung, Freudlosigkeit und Interesselosigkeit. Herr Liviero erlebte seinen Zustand als unerträglich, so dass er darüber nachdachte, sich das Leben zu nehmen. Von einer Ausführung konnte sich der Patient zu diesem Zeitpunkt aber aus Rücksicht gegenüber den Eltern und seiner Schwester glaubhaft distanzieren. Es bestand eine ausgeprägte Progredienzangst, die der Patient mit dem etwa drei Jahre früheren Krebssterben zweier Tanten, welchen er nahe gestanden war, in Zusammenhang brachte. Herr Liviero hatte Biologie studiert und befand sich im Doktorat. Er hatte bis zur Diagnose bereits in einer Wohngemeinschaft gelebt. Die Erkrankung bewog ihn, den Wohnsitz wieder zurück zu seinen Eltern zu verlegen, zu denen ein sehr gutes Verhältnis bestand.

Es stellte sich spontan ein sehr guter Rapport zwischen dem Patienten und mir als Fachperson ein. Ein Pferd bleibt kraft der Beziehung zum Reiter auch in Gefahrensituationen ruhig, falls der Reiter das auch tut – anscheinend ist Beziehung unter Umständen stärker als Instinkt! Mein Wissen um durchgestandene Therapien anderer Patienten luden Herrn Liviero ein, sich auf den Kontakt und den Austausch mit mir einzulassen und zu verlassen. Ich erwähne diesen Aspekt hier besonders, weil in der Onkologie ebenso wie in anderen Disziplinen gelegentlich der Anspruch einer Austauschbarkeit des Personals vorhanden ist – für einen grösseren Teil unserer Patienten ist die Beziehungskonstanz zu ihrem Arzt aber ein nicht zu unterschätzender, Sicherheit vermittelnder Faktor.

Herr Liviero erlebte die innere Unruhe als das belastendste Symptom. Lesen und Fernsehschauen waren in dieser Zeit nicht möglich. Schlafen ging unter entsprechender Medikation in der Nacht so einigermaßen, tagsüber eher nicht. Patienten ertragen verhältnismässig hohe Belastungen, so lange der Zugang zu einer oder mehreren Ressourcen (was tut mir gut/macht mir Spass/hilft mir, aufzutanken) intakt bleibt; dies war bei Herrn Liviero aber nicht der Fall. Er hatte auch gerne Sport betrieben (Klettern, Boxen, Joggen), dies war aber unter der Therapie nicht mehr möglich. Er musste sich damit auf «Kleine Brötchen» einstellen, zum Beispiel mit Spazieren, was ihm nicht wirklich Freude bereitet und ihn eher an Alte und Gebrechliche erinnerte. Er entdeckte Schwimmen als etwas, was ihm immerhin ein wenig Spass machte. Die Zeit der Chemotherapie war damit ein Aussitzen; in den psychoonkologischen Gesprächen wechselten wir zwischen Ablenkung, der Suche nach neuen Ressourcen, Orientierung im Therapiefahrplan, motivierende Geschichten von anderen Patienten, die so etwas durchgestanden und danach ihre Kräfte und

\* Name geändert.

die Lebensfreude wieder zurückerlangt hatten, seinen Zukunftsplänen, Rückschauen. Hier unterscheidet sich psychoonkologische Psychotherapie von einer normalen Psychotherapie. Während bei letzterer eher in Richtung Assoziation des eigenen Erlebens gearbeitet wird («Wie fühlen Sie sich mit Situation X?», vielleicht sogar: «Sie scheinen auf Situation Y emotional recht stark zu reagieren – kennen Sie diese Gefühle aus ihrer Biografie?»), werden in einer psychoonkologischen Begleitung in der Zeit einer belastenden onkologischen Therapie unter Umständen durchaus die seitens der Patienten meist ohnehin bereits eingesetzten Dissoziationsfähigkeiten gestärkt. Es handelt sich hier im Grunde um eine hypnotherapeutische Herangehensweise: individuell angenehmes Erleben wird fokussiert und verstärkt, so dass Unangenehmes (z.B. Therapienebenwirkungen) in den Hintergrund rückt und vermindert wahrgenommen wird.

Eine Besonderheit bei Karzinom Patienten im Adoleszenten- oder jungen Erwachsenenalter ist, dass sowohl PatientInnen wie auch deren Familiensystem einen entwicklungspsychologischen Rückschritt durchleben. Wenn diese Patienten bereits in eigener Wohnung gelebt haben, ziehen sie oftmals wieder zu den Eltern zurück. Sowohl bei den Rückkehrern wie auch bei denen, die bei Erkrankungsbeginn noch vor der Nestflucht gestanden hatten, verstärkt sich natürlicherweise die elterliche Fürsorge, was in den meisten Fällen auch nötig ist. Das Familiensystem sieht sich damit mit gegensätzlichen Kräften konfrontiert. Das Lebensalter und der Entwicklungsstand würden ein Hinaustreten aus dem Elternhaus, in die Welt – im Grunde Schritte einer Erweiterung der Autonomie –, nahe legen. Selbstverständlich ist dies verbunden mit einem Loslass-, einem Abschiedsprozess sowohl seitens der Eltern wie auch des scheidenden Jungen. Andererseits besteht durch die Erkrankung bzw. die damit verbundene Therapie eine erhöhte Verunsicherung, verstärkte Fürsorge- bis zu teilweiser Pflegebedürftigkeit, angesichts der Situation möglicherweise auch ein Bedürfnis, sich in einem sicheren Hafen zu befinden. Der Umgang mit den gegensätzlichen Kräften kann sowohl für den jungen Patienten wie für die Eltern insofern anspruchsvoll sein, als dass nie sicher ist, was als nächstes ansteht. Eine psychoonkologisch- psychotherapeutische Begleitung zur gegenseitigen Klärung von Bedürfnissen und Gestaltungsspielraum ist in diesen Fällen darum häufig indiziert.

Mit dem Abschluss der Therapie konnte sich Herr Liviero dem Wiederaufbau seiner Kräfte und Möglichkeiten zuwenden. Dies verlief bei ihm weitgehend reibungslos. Dieser Teil der körperlichen Rehabilitation fällt jedoch vielen Lymphomtherapierten, auch je nach vorhandenen

Prä- oder Komorbiditäten weniger leicht. Oft ist eine Teilnahme an Rehabilitationsangeboten sehr indiziert. Bei einigen bleiben beeinträchtigende Folgen wie Fatigue oder neurologische Einschränkungen übrig, was sich gelegentlich auch auf die Möglichkeiten des Verbleibs im Arbeitsleben auswirken kann. Hier ist meist eine multidisziplinäre Versorgung angezeigt.

Neben dem Aufbau der körperlichen Leistungsfähigkeit ist die Auflösung der oben angesprochenen psychophysischen Dissoziation eine wichtige Aufgabe der Onko-Reha. Dies wird manchmal verpasst, wenn sich die Patienten zu schnell wieder dem Arbeitsprozess, dem Funktionieren wollen oder müssen zuwenden. Diese Dissoziation kann sich zum Beispiel in einer Taubheit des Gefühlserlebens, Motivationsverminderung, Einschränkungen der körperlichen Sensibilität oder auch in Form eines sarkastischen Kommunikationsstils äussern. Besonders anfällig für dissoziative Prozesse ist der Lebensbereich Beziehung, Zärtlichkeit und Sexualität. Herr Liviero beobachtete einen auch über die Therapie hinaus anhaltenden Libidoverlust mit seiner Partnerin, was für beide irritierend war und sie zu einem gemeinsamen Gespräch in unserem Rahmen bewog. Dabei ging es darum, die vorhandenen Unsicherheiten auszudrücken und sich an Stelle von Vermeidungsstrategien gegenseitig die Erlaubnis zu geben, in der Körperlichkeit etwas auszuprobieren, vielleicht auch damit wieder aufzuhören, wenn es für einen nicht passte, ohne dies als Misserfolg zu werten. Übrigens fand eine aktuelle Studie [1] bei einem Drittel der Männer nach BEACOPP Therapie Beeinträchtigungen der Sexualität wie Libidoverlust und erektile Dysfunktion. Wegen der Gefahr einer Ausbildung von Vermeidungsstrategien mit der Konsequenz einer Chronifizierung ist in diesen Fällen eine möglichst frühzeitige onko-sexologische Unterstützung häufig indiziert.

Angesichts der initial schon vorbestehenden Carcinophobie bzw. nach abgeschlossener Therapie dann erheblicher Progredienzangst lud ich Herrn Liviero rund drei Jahre nach Diagnose zu unserem Gruppentherapieangebot Progredienzangst ein. Es handelt sich dabei um ein manualisiertes Programm [2], welches wir bei der Krebsliga Zürich im Rahmen unseres multidisziplinären ambulanten Onko-Reha Angebotes durchführen. Innerhalb von vier Sitzungen à zwei Stunden wird den Patienten eine breite Palette von Strategien im Umgang mit den manchmal sehr belastenden Angstgefühlen an die Hand gegeben. Herr Liviero war inzwischen längst aus dem Elternhaus ausgezogen, lebte in einer WG, hatte sich wieder ein Motorrad angeschafft und arbeitete nach dem Doktorat in einer Bar, weil er sich in seinem Fachgebiet langweilte. Mir schien, er lebte wie wir es von einem 29 Jahre jungen Mann erwarten. Vielleicht könnte diese

Lebensgestaltung als Antwort auf die begrenzenden Aspekte der Krankheit und der Angst vor einem Rückfall gelesen werden: Lebendigkeit, Spass, Abenteuer und soziale Kontakte waren in Herrn Livieros Wertehierarchie auf die vordersten Plätze gerückt.

### Der Fall Frauenfelder\*

*Edith Greiner-Mai*

Bei Herrn Frauenfelder, einem erfolgreichen selbständigen Architekten, Jahrgang 1954, wurde per Zufall in 2015 ein niedrig-malignes Non-Hodgkin-Lymphom (B-Zell-Phänotyp, follikulär Grad I-II, n. WHO) entdeckt. Da er keine Beschwerden hatte, entschloss man sich zu «watch and wait». Ein Jahr später hatte jedoch eine behandlungsbedürftige Tumorprogression stattgefunden (ausgedehnter Lymphknotenbefall in allen 4 Quadranten, zusätzlich skelettal in Sternum, Rippen, Becken). Eine 1-monatige Therapie mit Rituximab brachte partielle Remissionen, so dass die Behandlung für 2 Jahre fortgeführt wurde. Im Juli 2019 zeigte das Verlaufs-CT jedoch einen sehr rasch wachsenden Tumor in der Thoraxwand in Höhe der linken Scapula, Ursache: Transformation in ein grosszelliges B-Zell-Lymphom, DHS-Score 2 (Keimzelltyp, Überexpression von BCL2 und MYK). Herr Frauenfelder wurde mit 6 Zyklen Chemotherapie (R-CHOP) bis 11/2019 behandelt, was aber nur kurz zu einer Remission führte. Histologisch zeigte sich im Dezember 2019 ein «double hit» Lymphom (hochgradiges B-Zell-Lymphom mit MYK und BCL2-Translokation). Die anschliessende Radiotherapie der dorsalen linken Thoraxwand konnte die Progression nicht stoppen. Patient und Behandlungsteam setzten nun ihre Hoffnung auf die neue CAR-T Zell-Therapie. Geduldig ertrug Herr Frauenfelder weiterhin alle Nebenwirkungen der Behandlungen. Am meisten litt er unter Übelkeit, Müdigkeit und ständigen Schmerzen. Ende März 2020 erfolgte die CAR-T Zell-Retransfusion. Doch es traten Komplikationen in Form von Cytokin Release Syndrom (CRS Grad II), Neurotoxizität Grad II, kardialen Arrhythmien und Hämatoxizität (Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie) auf. Eine Intensivmedizinische Behandlung wurde unumgänglich. Nach Erholung in einer Reha-Klinik, war eine erneute Chemotherapie (R-ICE) von 06-09/2020 dringend notwendig. Nach 2 Monaten hatte sich der Tumor sichtbar verkleinert. Für Herrn Frauenfelder war am wichtigsten die massive Schmerzreduktion, die ihm wieder Lebensqualität schenkte. Wegen der hohen Aggressivität des B-Zell-Lymphoms ist jedoch eine Stammzelltransfusion die

einzigste Chance für Herrn Frauenfelder. Aktuell überlegen er und seine Ehefrau, ob sie diesen Therapieschritt gehen wollen.

Durch die vielen Aufs und Abs waren Herr Frauenfelder und im Besonderen seine Ehefrau stark psychisch belastet, so dass sich die Kollegen aus der Onkologie im Juli 2020 entschlossen, psychoonkologische Hilfe beizuziehen. Mein erster Kontakt mit dem Ehepaar fand in einem Spitalzimmer statt. Der Patient lag im Bett, berichtete recht sachlich von seiner Krankengeschichte. Gleichwohl war ihm die psychische Belastung deutlich anzumerken, die Tumorschmerzen, besonders der Ableger im Bereich des linken Schulterblattes, machten ihn «verrückt». Seine Ehefrau sass beim Gespräch verkrümmt dicht am Bett, wirkte völlig dekompenziert und affektinkontinent. Schnell war klar, dass beide sich mit jeder neuen Therapie auf die Heilung – im Sinne von Lösung all ihrer Probleme – gestürzt hatten. Mögliche Komplikationen, Misserfolge und auch die Möglichkeit eines baldigen Todes hatte vor allem die Ehefrau völlig ausgeklammert. Mit meiner Frage «Was bleibt noch zu tun?» konnten beide zu dem Zeitpunkt nichts anfangen. Der psychoonkologische Auftrag bestand deshalb darin, beide aus ihrer Erstarrung zu holen und mit Ihnen wieder realistische Zukunftsperspektiven zu erarbeiten.

In den folgenden Wochen sah ich die Ehepartner zunächst getrennt zu Therapiesitzungen. Dies erfolgte zum Einen, weil es von beiden Partnern gewünscht wurde, zum Anderen, da erfahrungsgemäss bestimmte «Geheimnisse» dem Partner gegenüber verschwiegen werden. Wichtig ist auch, dass mehr Zeit für die spezifischen Anliegen eines Jeden bleibt. Mit jedem Partner wurde eine Liste von Pendenzen aufgestellt und die Themen, der beigemessenen Wichtigkeit nach, bearbeitet. Bei Herrn Frauenfelder waren «Aufräumen», versäumte Lebensträume und Belastung durch den instabilen psychischen Zustand der Ehefrau die Hauptthemen. Er startete mit «Aufräumen» (u.A. Grundstücksverkauf, Testament und Patientenverfügung, Belegen eines Erbstreits in der Familie), was bereits zu Beginn eine grosse Last von ihm nahm. Mit dem Thema «versäumte Lebensträume» hatte er recht Mühe: Er habe nur gearbeitet, Geld angehäuft, dabei vergessen zu leben. Ein Umdenkprozess war hier nötig – nicht die Vergangenheit, nur die Zukunft ist änderbar. Sein Traum sei immer gewesen eine eigene Werkstatt für alte Töffs, von denen er einige besass, zu eröffnen. Nun sei er aber körperlich zu schwach, überlege deshalb diese zu verkaufen. Ich vermittelte ihm den Kontakt zu einem jüngeren ebenfalls Töff-begeis-

\* Name geändert.

terten Patienten. Beide wollen nun den gemeinsamen Traum realisieren. Im Verhältnis zur Ehefrau belastete ihn ihre Überbehütung und ihre Hilflosigkeit. Er wünsche sich mehr Freiräume und Anerkennung seiner noch gesunden Anteile. Ausserdem suchte er fachliche Hilfe bei der Rückgewinnung der Selbstständigkeit der Ehefrau. Ich nahm diese Aspekte in den Therapiesitzungen mit ihr auf. Das Thema aktive Sterbehilfe wurde ebenfalls diskutiert. Das Wissen notfalls dem Leben in ausweglosen Situationen – hier Tumorschmerzen – ein Ende setzen zu können, ist ein Weg der Selbstbestimmung und des Erhaltens der Handlungsfähigkeit im Sinne des Kohärenzdreiecks der Salutogenese (Sinnhaftigkeit, Verstehbarkeit, Handhabbarkeit werden als Stützpfiler der psychischen Gesundheit gesehen. Sie sind wichtige Resilienzfaktoren im Umgang mit Psychotraumata) [3].

Beim ersten Kontakt mit der Ehefrau hatte ich das Gefühl, eine völlig neue Person zu sehen. Sie war zwar sichtlich verzweifelt, jedoch erschien sie mir lebensstüchtig. Neben ihrer Arbeit im Finanzwesen war sie die Managerin der Familienangelegenheiten gewesen. Ihre Themen waren der Umgang mit dem Schicksal/dem Tod des Ehemannes, welches bei ihr zu teilweise lähmenden Angstzuständen führte und ebenfalls die versäumten Lebensträume. Den Umgang mit der Angst lernen, diese loslassen, war bei der Ehefrau deshalb primär, was mit Psychoedukation, Ressourcenaktivierung und einer traumatherapeutischen Intervention (EMDR: Eye Movement Desensitization and Reprocessing: durch Stimulierung beider Hirnhälften mit rhythmischen Augenbewegungen wird ein assoziativer Prozess zur Verarbeitung eines vorher fokussierten Traumas durchgeführt) [4] gelöst wurde.

In grösseren Abständen wurden gemeinsame Sitzungen durchgeführt und die Erfahrungen besprochen.

Schlussfolgerung: Eine wichtige Aufgabe im Rahmen der psychoonkologischen Therapie von Patienten und Angehörigen ist die Auflösung der verstärkten Fürsorge bzw. Abhängigkeit mit dem Umfeld, seien es Eltern oder auch PartnerInnen. Angehörige dürfen lernen, auch den gesunden Anteil wieder zu sehen und zu respektieren. «Bei sich bleiben statt Überbehüten» bringt Kraft und Raum für beide Parteien. Eine Krebserkrankung ist immer ein Wendepunkt im Leben. Es bietet sich die Möglichkeit inezuhalten und über das bisherige Leben nachzudenken. Bei jungen Patienten, die nicht eine kurze Lebenserwartung haben, steht vermutlich die Gestaltung der Zukunft und das Überdenken der Lebenswerte im Vordergrund. Vor Allem im Alter ist es wichtig, nicht über versäumte

Lebensträume zu grübeln, sondern die verbleibende Lebenszeit sinnvoll zu planen. Hier sei nochmals auf die Aspekte der Salutogenese hingewiesen: Sinnhaftigkeit, Verstehbarkeit, Handhabbarkeit. Die Betroffenen lernen, sich nicht durch Angst die – möglicherweise nur noch – wenige Zeit stehlen zu lassen, die noch bleibt, sondern diese aktiv zu leben

Nicht zuletzt sei darauf hingewiesen, dass eine frühzeitige Einbeziehung der Psychoonkologie in die Behandlung psychischen Leidensdruck senkt, die Compliance in die Onkotherapie erhöht und auch dem onkologischen Team Zeit sparen hilft, um nicht ständig beruhigen und stabilisieren zu müssen.

## Literatur

1. Eeltink CM, Lissenberg-Witte BI, Incrocci L, et al. Self-Reported Sexual Function in Sexually Active Male Hodgkin Lymphoma Survivors. *Sex Med* 8: 428-435, 2020.
2. Waadt S, Duran G, Berg P, Herschbach P. Progredienzangst: Manual zur Behandlung von Zukunftsängsten bei chronisch Kranken. Stuttgart: Schattauer, 2011.
3. Antonovsky A, Salutogenese. Zur Entmystifizierung der Gesundheit (dt. Ausgabe, Franke, A.) Tübingen: dgvt-Verlag, 1997.
4. Shapiro F. EMDR. Grundlagen & Praxis; Handbuch zur Behandlung traumatisierter Menschen. Paderborn: Junfermann, 1999.

Mit freundlichem Dank an Sandra Sieber für die unterstützende Durchsicht des Manuskripts.

Anstellungsverhältnis beider Autoren:  
Krebsliga des Kantons Zürich  
Zentrum für Psychoonkologie und ambulante Onko-Reha  
[www.zuerich.krebsliga.ch](http://www.zuerich.krebsliga.ch)

## Korrespondenz:

Dipl. Psych. FH Stefan Mamié  
Psychoonkologischer Psychotherapeut SGPO  
Psycho-Sexologe ESSM  
Praxis: Rothüsliweg 17, CH-8200 Schaffhausen  
[www.stefanmamie.ch](http://www.stefanmamie.ch), [stefan.mamie@hin.ch](mailto:stefan.mamie@hin.ch)  
[stefan.mamie@krebsligazuerich.ch](mailto:stefan.mamie@krebsligazuerich.ch)

Dr. med. Dr. rer. nat. Edith Greiner-Mai  
Fachärztin für Psychiatrie und Psychotherapie FMH  
Praxis: Neustadtgasse 1a, CH-8400 Winterthur  
[edith.greiner@hin.ch](mailto:edith.greiner@hin.ch)  
[edith.greiner@krebsligazuerich.ch](mailto:edith.greiner@krebsligazuerich.ch)



## La legge sulla registrazione delle malattie tumorali in vigore da gennaio 2020

### Risposte alle domande più frequenti delle persone soggette all'obbligo di notifica

Dr. Anita Feller, Dr. Ulrich Wagner  
NICER & NKRS, Zürich



Nationale Krebsregistrierungsstelle  
Organe national d'enregistrement du cancer  
Servizio nazionale di registrazione dei tumori  
National Agency for Cancer Registration



Il 1 gennaio 2020 è entrata in vigore la legge sulla registrazione delle malattie tumorali (LRMT), insieme alla relativa ordinanza sulla registrazione delle malattie tumorali (ORMT). A partire da questa data, le persone e le istituzioni coinvolte nella diagnosi o nel trattamento delle malattie tumorali o di determinati stati precoci del cancro devono notificare i dati relativi alle diagnosi fatte a partire dal 01.01.2020 al registro dei tumori competente. La responsabilità di notificare i dati in maniera corretta e tempestiva spetta al medico libero professionista o alla direzione dell'ospedale o dell'istituzione interessata.

L'ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) e il Servizio nazionale di registrazione dei tumori (SNRT) hanno provveduto in quattro fasi ad informare tutte le istituzioni e organizzazioni interessate dall'obbligo di registrazione in merito alla legge e agli obblighi che ne derivano. Per agevolare l'accesso alle informazioni necessarie per le persone soggette all'obbligo di notifica, i contenuti delle fasi di informazioni sono stati trasferiti in una lista di FAQ e integrati da ulteriori domande ricevute da parte dei notificanti. Le FAQ pubblicate sono a disposizione delle persone soggette all'obbligo di notifica e di tutti coloro che sono interessati all'argomento anche sul sito del SNRT

(<https://www.snrt.ch/registrazione-tumori/persone-istituzioni-allobbligo-notifica/faqs/>) nella versione online o scaricabili in formato PDF. Le risposte ad ulteriori domande più recenti vengono di volta in volta integrate del SNRT.

#### Registrazione delle malattie tumorali a partire dal 01.01.2020

##### Cosa cambia dal 01.01.2020?

In data 01.01.2020 è entrata in vigore la legge federale sulla registrazione delle malattie tumorali (LRMT). Questa legge comporta i seguenti cambiamenti:

- Tutti i cantoni sono tenuti a rispettare l'obbligo di registrazione dei tumori.
- Sono registrate tutte le malattie tumorali e i loro stadi precoci (eccetto basaliomi e alcune forme di tumori benigni o dal decorso incerto/sconosciuto).
- Il paziente deve essere informato oralmente e per iscritto sulla registrazione dei tumori.
- Il paziente può opporsi a tale registrazione. L'opposizione del paziente alla registrazione deve avvenire in forma scritta presso un registro dei tumori.

##### Il Servizio nazionale di registrazione dei tumori (SNRT):

Il Servizio nazionale di registrazione dei tumori (SNRT), diretto dalla Confederazione, è l'ente che si occupa di stabilire gli standard della registrazione dei tumori e al quale confluiscono i dati di tutte le malattie tumorali riscontrate in Svizzera. Esso verifica la qualità dei dati e li restituisce ai registri dei tumori. Il Servizio nazionale di registrazione dei tumori e il registro dei tumori pediatrici sono responsabili della realizzazione dei rapporti nazionali sulla salute. Tali rapporti sulla salute contengono osservazioni e valutazioni sulla salute in Svizzera per quanto riguarda il cancro, allo scopo di esprimere eventuali raccomandazioni, ad esempio in merito alla valutazione della diagnosi o della qualità del trattamento. Per ordinanza del Dipartimento federale dell'interno (EDI), i compiti del Servizio nazionale di registrazione dei tumori (SNRT) sono stati demandati alla fondazione «Istituto nazionale per l'epidemiologia e la registrazione del cancro (NICER)».

- Viene registrato il procedere terapeutico del trattamento iniziale di tutte le malattie tumorali con obbligo di notifica.
- Sono registrate determinate categorie di patologie concomitanti e predisposizioni ai tumori colorettali, del seno e della prostata.
- I registri dei tumori non possono più raccogliere attivamente le informazioni negli ospedali e negli ambulatori locali. Pertanto, ci affidiamo al sostegno degli ospedali e degli ambulatori, i quali sono obbligati ad inviare la relativa documentazione al registro di competenza.
- L'opposizione del paziente alla registrazione deve avvenire per iscritto presso un registro dei tumori.
- Tutte le notifiche devono avvenire entro 4 settimane dalla raccolta dei rispettivi dati.
- In virtù della nuova legge sono raccolti i seguenti dati:
  - data dell'informazione del paziente sulla registrazione del tumore
  - numero AVS
  - altre «nuove» informazioni relative al tumore (si veda «Cosa deve essere notificato?»)

**Nota:** La legge sulla registrazione delle malattie tumorali (LRMT) prevede un obbligo di notifica solo per le diagnosi iniziali formulate a partire dal 01.01.2020. Tuttavia, raccomandiamo di continuare a notificare anche le diagnosi iniziali formulate in precedenza. I registri cantonali dei tumori hanno ottenuto l'autorizzazione alla raccolta dei dati tumorali, ricevuti entro il 31.12.2019 e non ancora registrati o non registrati completamente, da parte della Commissione etica cantonale di Zurigo (N. BASEC PB\_2015-01643), con validità fino al 31.12.2022. L'obiettivo è di evitare lacune nei dati causate dal cambiamento di sistema nella registrazione dei dati. L'autorizzazione è valida per la raccolta dei dati dei pazienti residenti in Svizzera (al momento della diagnosi iniziale) con l'eccezione del Canton Sciaffusa e del Canton Svitto, poiché in questi cantoni la registrazione dei tumori è iniziata solo nel 2020.

## Obbligo d'informazione

### *A chi spetta la responsabilità di informare il paziente sulla registrazione del tumore?*

La responsabilità di informare il paziente spetta al medico specialista che comunica la diagnosi. Idealmente, l'informazione è trasmessa da una persona nota al paziente e con cui quest'ultimo ha un rapporto di fiducia. L'informazione sulla registrazione dei tumori deve avvenire sia oralmente che per iscritto. Per l'informazione scritta il SNRT mette a disposizione opuscoli in 14 lingue. Gli opuscoli possono essere ordinati nelle tre lingue nazionali tedesco, francese e italiano, come pure in lingua inglese. Le altre versioni linguistiche possono essere scaricate in formato PDF. Gli opuscoli in tedesco, francese, italiano ed inglese possono essere ordinati gratuitamente sul seguente sito Internet:

<https://www.migesplus.ch/it/publicazioni/informazione-sulla-registrazione-delle-malattie-tumorali>.

### *Perché i pazienti devono essere informati sia oralmente che per iscritto sulla registrazione della malattia tumorale?*

Attraverso l'informazione scritta e orale si intende assicurare che i pazienti comprendano il significato della registrazione della loro diagnosi tumorale e che sia loro offerta la possibilità di opporsi. Si intende inoltre garantire ai pazienti la possibilità di fare domande. Gli opuscoli informativi per i pazienti possono essere ordinati qui: <https://www.migesplus.ch/it/publicazioni/informazione-sulla-registrazione-delle-malattie-tumorali>.

### *Quando bisogna informare il paziente sulla registrazione del tumore?*

È a discrezione del medico specialista stabilire quando è il momento opportuno per fornire l'informazione. L'informazione sulla registrazione del tumore dovrebbe comunque avvenire il prima possibile dopo la comunicazione della diagnosi. L'informazione sulla registrazione del tumore deve avvenire sia oralmente che per iscritto. Per l'informazione scritta il SNRT mette a disposizione opuscoli in 14 lingue. Gli opuscoli possono essere ordinati nelle tre lingue nazionali tedesco, francese e italiano, come pure in lingua inglese. Le altre versioni linguistiche possono essere scaricate in formato PDF. Gli opuscoli in tedesco, francese, italiano ed inglese possono essere ordinati gratuitamente sul seguente sito Internet: <https://www.migesplus.ch/it/publicazioni/informazione-sulla-registrazione-delle-malattie-tumorali>.

### *Quali informazioni deve fornire il medico?*

Il medico che comunica la diagnosi al paziente o al suo rappresentante legale (ad es. ai genitori) deve informarli sui diritti garantiti loro dalla legge federale sulla registrazione delle malattie tumorali, sui provvedimenti presi per garantire la protezione dei loro dati personali e sul senso e sullo scopo della registrazione. In sostanza, il medico è tenuto ad informare oralmente l'interessato o il suo rappresentante legale che i dati saranno notificati al registro dei tumori e che gli interessati hanno il diritto di opporsi alla registrazione. Il medico deve inoltre documentare la data e le circostanze dell'avvenuta informazione al paziente.

### *In che modo il medico è tenuto ad informare il paziente?*

Il medico è tenuto ad informare il paziente o il suo rappresentante legale sia oralmente che per iscritto. Quale informazione scritta il medico consegna all'interessato un opuscolo informativo destinato ai pazienti, che il servizio nazionale di registrazione dei tumori (SNRT) ha redatto in collaborazione con il registro dei tumori pediatrici e che è messo gratuitamente a disposizione delle persone e

istituzioni soggette all'obbligo di notifica. L'opuscolo informativo per i pazienti può essere scaricato o ordinato in 14 lingue (<https://www.migesplus.ch/it/publicazioni/informazione-sulla-registrazione-delle-malattie-tumoriali>). Ulteriori informazioni dettagliate per i pazienti sono disponibili sul sito web del Registro dei tumori pediatrici e sul sito web del SNRT.

***Quali pazienti devo informare in qualità di medico che effettua la diagnosi, quelli con una nuova diagnosi a partire dal 01.01.2020 o tutti i pazienti, ovvero anche quelli che hanno ricevuto una diagnosi prima del 2020 e che nel 2020 o in seguito vengono ancora curati?***

Ai sensi della legge sulla registrazione delle malattie tumorali (LRMT) tutti i pazienti con nuova diagnosi a partire dal 01.01.2020 devono ricevere informazioni sulla registrazione dei tumori. Ciò significa che tutti i pazienti che dal 2020 in poi hanno ricevuto la diagnosi iniziale devono essere informati oralmente e per iscritto sulla registrazione dei tumori. Invece, i pazienti che hanno ricevuto la diagnosi prima del 2020 e, ad es., nel 2020 ricevono ancora delle cure, non devono essere informati ai sensi della LRMT.

***In qualità di medico devo informare i pazienti che hanno ricevuto una diagnosi iniziale prima del 2020 e nel 2020 o in seguito sviluppano una recidiva?***

Tutti i pazienti che nel 2020 o in seguito ricevono una diagnosi iniziale devono essere informati oralmente e per iscritto dal medico che formula la diagnosi. Una recidiva è la ricomparsa di una malattia tumorale precedente e rientra nella diagnosi iniziale, che nell'esempio citato è stata formulata prima del 2020 e dunque prima dell'entrata in vigore della LRMT. Una recidiva attinente ad una diagnosi iniziale formulata prima del 2020 non è dunque soggetta all'obbligo di notifica. Inoltre, non è necessario informare pazienti coinvolti ai sensi della LRMT.

***In qualità di medico devo informare sulla registrazione dei tumori anche i pazienti residenti all'estero che sono venuti in Svizzera per ricevere cure? Devo notificare anche questi casi, oppure no?***

I pazienti stranieri non residenti in Svizzera non rientrano nel campo di applicazione della legge sulla registrazione delle malattie tumorali (LRMT). Ciò vuol dire che i pazienti stranieri che vengono a farsi curare in Svizzera non devono essere informati ai sensi della LRMT e non sono neanche soggetti all'obbligo di notifica.

***Nota:*** Su incarico del Principato del Liechtenstein la registrazione dei tumori del Principato è presa in carico dal registro dei tumori della Svizzera orientale dal 1 gennaio 2011. La maggior parte dei dati proviene dal Liechtenstein e dalla Svizzera. Si prega di trasmettere i dati tumorali dei pazienti residenti in Liechten-

stein al registro dei tumori della Svizzera orientale (Krebsregister Ostschweiz, KROCH). I pazienti del Liechtenstein devono essere informati sulla trasmissione dei dati al KROCH e a quest'ultimo deve essere comunicata la data dell'informazione al paziente.

Per domande sulla registrazione dei pazienti tumorali residenti in Liechtenstein si prega di rivolgersi al registro dei tumori della Svizzera orientale <https://ostschweiz.krebsliga.ch/krebsregister-ostschweiz-forschung/>.

***Se ci occupiamo del trattamento di pazienti che hanno ricevuto la diagnosi in un'altra clinica o in un altro ambulatorio, dobbiamo informarli ancora una volta, ovvero come facciamo a sapere, in qualità di clinica o professionista nel campo medico che somministra il trattamento, se l'informazione è stata già fornita?***

Il medico che formula la prima diagnosi è responsabile dell'informazione al paziente ai sensi della LRMT (informazione orale e consegna dell'opuscolo informativo per i pazienti). Se la prima diagnosi non è stata formulata nella propria clinica/personalmente, bensì in un altro ambulatorio o un'altra clinica, è giusto presupporre che il paziente interessato sia stato già informato. Pertanto, non occorre fare nulla. In questo caso è necessario soltanto trasmettere i dati del trattamento/i dati sul decorso della malattia al registro dei tumori competente (obbligo di notifica). Se il registro dei tumori non riceve la data dell'informazione al paziente e non riesce a risalire altrimenti ad essa, i dati trasmessi non vengono registrati. In tal modo si assicura che i diritti dei pazienti siano in ogni caso tutelati.

## Criteri d'inclusione e obbligo di notifica

***Perché esiste un obbligo di notifica per le malattie tumorali?***

Con la registrazione dei dati prevista dalla LRMT si intende garantire una rilevazione capillare e completa dei dati necessari per l'osservazione delle malattie tumorali nella popolazione. Ciò è possibile soltanto prevedendo l'obbligo per legge per i medici, gli ospedali, i laboratori e le altre istituzioni private o pubbliche del settore sanitario di notificare le malattie tumorali diagnosticate.

***C'è un modulo per la notifica e dove si trova?***

Il SNRT non mette a disposizione un modulo per la notifica ma un foglio d'istruzioni per i notificanti. Il foglio d'istruzioni è attualmente in fase di realizzazione e sarà messo a disposizione dei registri dei tumori, ovvero dei notificanti, il prima possibile.

***Chi è responsabile della notifica?***

La responsabilità di notificare i dati in maniera corretta e tempestiva spetta al medico libero professionista o, nel caso di medici che esercitano un'attività dipendente, alla direzione dell'istituzione interessata. Il compito di

notificare i dati ai registri cantonali dei tumori o al registro dei tumori pediatrici può essere delegato a un'altra persona, ma ciò non implica il trasferimento della responsabilità.

### ***Cosa deve essere notificato?***

Le malattie tumorali soggette all'obbligo di notifica sono elencate nell'*allegato 1 dell'ordinanza sulla registrazione delle malattie tumorali (ORMT)*. Viene fatta la distinzione tra pazienti adulti e bambini e adolescenti. Sono soggetti all'obbligo di notifica esclusivamente i dati concernenti diagnosi confermate (i casi sospetti non rientrano in questa categoria).

Per tutte le categorie di pazienti (adulti, bambini e adolescenti) occorre notificare, oltre alle informazioni personali necessarie alla corretta attribuzione dei dati, anche le informazioni relative alla diagnosi e al trattamento iniziale, che nella legge federale sulla registrazione delle malattie tumorali e nella relativa ordinanza vanno sotto il nome di dati di base. Vanno inoltre notificati i cosiddetti dati supplementari che, nel caso di bambini e adolescenti fino a 19 anni di età, comprendono informazioni sull'intero decorso della malattia e della terapia, inclusi i risultati del trattamento e gli esiti delle visite di follow-up. Per i tumori al seno, all'intestino o alla prostata, i dati supplementari comprendono le predisposizioni familiari o legate al caso specifico, così come le patologie preesistenti e concomitanti. Un elenco completo di tutte le variabili che richiedono documentazione è disponibile sul sito del SNRT.

*Si ricorda che il medico che comunica la diagnosi deve riportare obbligatoriamente sulla sua notifica la data in cui ha fornito l'informazione al paziente. Inoltre, se possibile, deve essere indicato anche il NAVS13 per l'identificazione univoca del paziente.*

### ***Anche le diagnosi sospette sono soggette all'obbligo di notifica?***

Solo le diagnosi certe sono soggette all'obbligo di notifica. Il penultimo numero di questa rivista (01/2020, pagina 79) contiene un esempio pratico dettagliato. L'esempio può essere trovato anche sul sito web del SNRT (<https://www.snrt.ch/registrazione-tumori/persone-istituzioni-allobligo-notifica/faqs/criteri-inclusione-e-obbligo-di-notifica>).

### ***In qualità di medico devo notificare i casi dei pazienti che hanno ricevuto una diagnosi iniziale prima del 2020 e che nel 2020 o in seguito sviluppano una recidiva?***

Sono soggette all'obbligo di notifica ai sensi della legge sulla registrazione delle malattie tumorali (LRMT) tutte le diagnosi iniziali formulate a partire dal 01.01.2020 (tra cui i tumori secondari) e le relative recidive/metastasi/trasformazioni (se note in base alla rilevanza per la diagnosi e/o il

trattamento). Una recidiva è la ricomparsa di una malattia tumorale precedente e rientra nella diagnosi iniziale, che nell'esempio citato è stata formulata prima del 2020 e dunque prima dell'entrata in vigore della LRMT. Una recidiva attinente ad una diagnosi iniziale formulata prima del 2020 non è dunque soggetta all'obbligo di notifica. Inoltre, non è necessario informare pazienti coinvolti ai sensi della LRMT.

### ***A chi bisogna notificare?***

Per i pazienti che al momento della diagnosi non hanno ancora compiuto 20 anni, la notifica deve essere fatta al registro dei tumori pediatrici, mentre per i pazienti di età pari o superiore a 20 anni la notifica va fatta presso i registri cantonali dei tumori. La notifica al registro dei tumori pediatrici è indipendente dal luogo di residenza del paziente al momento della diagnosi. Per quanto riguarda, invece, i pazienti adulti, i dati della notifica sono trasmessi al registro cantonale dei tumori del cantone di residenza del paziente. Una lista dei registri cantonali dei tumori è disponibile sul *sito web del SNRT*.

*Si ricorda che il medico che comunica la diagnosi deve riportare obbligatoriamente sulla sua notifica la data in cui ha fornito l'informazione al paziente. Inoltre, se possibile, deve essere indicato anche il NAVS13 per l'identificazione univoca del paziente.*

### ***Quando deve essere inviata la notifica?***

Le persone e le istituzioni soggette all'obbligo di notifica devono notificare i dati al registro dei tumori pediatrici o ai registri cantonali dei tumori entro quattro settimane dalla raccolta.

*Si ricorda che il medico che comunica la diagnosi deve riportare obbligatoriamente sulla sua notifica la data in cui ha fornito l'informazione al paziente. Inoltre, se possibile, deve essere indicato anche il NAVS13 per l'identificazione univoca del paziente.*

### ***In che modo deve essere inviata la notifica?***

La legge sulla registrazione delle malattie tumorali è concepita in modo tale da limitare il più possibile gli oneri di chi è soggetto all'obbligo di notifica. Ad esempio, per la notifica dei dati al registro dei tumori è possibile inviare anche semplicemente i referti che in ogni caso devono essere emessi nell'ambito della consueta documentazione medica (ai sensi dell'art. 8 comma 2 ORMT). Il registro dei tumori si assume il compito di estrarre e codificare le informazioni rilevanti. La notifica può avvenire, ad es., tramite e-mail crittografata (HIN Mail) e occorre rispettare uno standard di trasmissione elettronica. È possibile che il sistema d'informazione offra un'interfaccia dedicata.

*Si ricorda che il medico che comunica la diagnosi deve riportare obbligatoriamente sulla sua notifica la data in cui ha fornito l'informazione al paziente. Inoltre, se possibile, deve essere indicato anche il NAVS13 per l'identificazione univoca del paziente.*



***Perché bisogna annotare la data in cui è stato informato il paziente e inoltrarla al registro dei tumori?***

Ciascun paziente ha il diritto di opporsi alla registrazione nel registro dei tumori. Prima che un caso venga registrato, il registro dei tumori attende per tre mesi a partire dalla notifica l'eventuale esercizio del diritto di opposizione (il cosiddetto termine di attesa, cfr. art. 17 ORMT). Questo termine di attesa decorre a partire dal giorno in cui il paziente ha ricevuto l'informazione. Se manca la data dell'informazione al paziente, il registro dei tumori non può registrare alcun dato del paziente in questione.

***Il paziente deve fornire espressamente, ovvero tramite firma, il suo consenso alla registrazione dei suoi dati?***

No, per la registrazione non è richiesto il consenso. Vigge esclusivamente un diritto di opposizione, per il cui esercizio è necessaria la firma del paziente. In questo modo viene negata espressamente la registrazione.

***Sono un medico di famiglia. Sono soggetto all'obbligo di notifica e, in caso affermativo, quali informazioni devo trasmettere?***

Se Lei è il medico che formula la diagnosi è soggetto all'obbligo di notifica. La notifica deve obbligatoriamente contenere il numero d'assicurato (NAVS13) del paziente in questione, la data in cui è stata fornita l'informazione relativa alla registrazione nel registro dei tumori (si veda l'obbligo d'informazione) e la diagnosi certa.

***Quali conseguenze può avere il mancato rispetto dell'obbligo di notifica?***

L'obbligo di notifica ai sensi della legge federale sulla registrazione delle malattie tumorali rientra tra gli obblighi professionali di cui all'articolo 40 della legge sulle professioni mediche (LPMed). Le autorità cantonali sono responsabili del controllo del rispetto dell'obbligo di notifica. L'art. 40 della LPMed si applica a tutte le persone che esercitano una professione medica universitaria sotto la propria responsabilità professionale. Tuttavia, in caso di un eventuale mancato rispetto dell'obbligo di notifica, il cantone può anche applicare il diritto della sanità cantonale e disporre i provvedimenti del caso.

***Non c'è conflitto tra l'obbligo di notifica e il segreto professionale o segreto medico?***

Il medico soggetto all'obbligo di notifica è tenuto a serbare il segreto professionale o segreto medico e deve mantenere il riserbo riguardo a tutte le informazioni ricevute. Sostanzialmente non può trasmetterle a terzi senza autorizzazione (art. 321 del codice penale (CP)). Un medico può trasmettere i dati di un paziente se dispone dell'autorizzazione del paziente, nonché qualora sia stato liberato dal segreto professionale da un'autorità sovraordinata o se la trasmissione dei dati è esplicitamente prevista da

una legge, come nel caso della legge sulla registrazione delle malattie tumorali (LRMT) e della rispettiva ordinanza (ORMT). I documenti da trasmettere al registro dei tumori competente possono tuttavia contenere esclusivamente informazioni correlate alla malattia tumorale (Art. 8 comma 2 ORMT).

***Gli istituti di patologia non associati ad un ospedale, solitamente, non sono in possesso del numero AVS. Anche questi istituti sono obbligati per legge a trasmettere il numero AVS?***

L'obbligo di notifica di cui all'art. 3 LRMT non comprende tutti i dati di cui al comma 1, ma solo quelli che rientrano nel rispettivo ambito di competenza professionale (ai sensi del testo esplicativo dell'art. 3 comma 3 lettera a LRMT). Ciò implica che i patologi non sono obbligati a richiedere all'UCC il NAVS13 mancante per inserirlo.

Il numero NAVS13, essendo un identificativo personale univoco, non è utilizzato nella registrazione dei tumori soltanto per confrontare i dati registrati con altre fonti di dati (Ufficio centrale di compensazione (UCC), Statistica delle cause di morte, programmi di diagnosi precoce, etc.), ma consente anche ai registri dei tumori di attribuire al caso specifico i dati ricevuti dalle diverse fonti in modo efficiente e corretto.

Pertanto, se disponibile, il NAVS13 dovrebbe essere sempre fornito all'interno della notifica per motivi di garanzia della qualità, sia dagli istituti di patologia che da tutte le altre persone e organizzazioni soggette all'obbligo di notifica.

***I noduli tiroidei sono sottoposti a screening ecografico secondo la classificazione EU-TIRADS e, a seconda dell'esito, esaminati con agoaspirato/biopsia ed infine inquadrati nella classificazione citologica basata sul sistema Bethesda o THY. Quali esiti tiroidei sono soggetti all'obbligo di notifica?***

Secondo le linee guida europee si applica la seguente regolamentazione:

- Le neoplasie maligne istologicamente accertate sono sempre soggette all'obbligo di notifica.
- Quelle citologicamente diagnosticate come Bethesda I-V o THY 1-4 senza conferma istologica non sono soggette all'obbligo di notifica (Nota bene: nel caso di Bethesda V o THY 4 si esegue di norma, secondo le linee guida, una resezione chirurgica e nella maggioranza dei casi viene confermata istologicamente la malignità; dopo la conferma istologica c'è l'obbligo di notifica).
- I casi diagnosticati citologicamente come Bethesda VI o THY 5 sono soggetti all'obbligo di notifica anche senza conferma istologica.

## Obbligo di notifica e opposizione

### *Come può essere esercitato dai pazienti il diritto di opposizione alla registrazione?*

Il paziente deve presentare un'eventuale opposizione in forma scritta presso un registro cantonale dei tumori o il registro dei tumori pediatrici. L'opposizione deve contenere i seguenti dati della persona che si oppone: nome e cognome, indirizzo, data di nascita, numero AVS, data e firma. NON è sufficiente che un paziente comunichi solo al medico di non acconsentire alla registrazione. I moduli per presentare un'opposizione si trovano sulle pagine dei registri dei tumori (<https://www.snrt.ch/registrazione-tumori/collaboratori-sanitarielregistri-tumori/>).

### *Un paziente può fare opposizione in qualunque momento?*

Sì! Se l'opposizione viene presentata entro tre mesi dalla diagnosi, nel registro dei tumori non viene registrato alcun dato. Se l'opposizione viene presentata successivamente, i dati presenti vengono anonimizzati.

### *Il paziente riceve una conferma dell'opposizione?*

Sì! Se il paziente ha presentato l'opposizione alla registrazione, il registro dei tumori di competenza invierà una conferma scritta.

### *Il medico è ancora soggetto all'obbligo di notifica anche qualora il paziente lo informi di aver presentato l'opposizione o di avere intenzione di farlo? In questo caso, una notifica non è contraria alla legge?*

L'opposizione riguarda la registrazione e la conservazione dei dati nel registro dei tumori, ma non la notifica. I fornitori di prestazioni sono soggetti all'obbligo di notifica anche qualora il paziente comunichi oralmente che intende opporsi. Esiste un'unica eccezione rispetto all'obbligo di notifica (art. 6, comma 2 ORMT). Si tratta del caso in cui il paziente mostra al medico la conferma dell'opposizione emessa dal registro dei tumori.

## Trasmissione e protezione dei dati

### *Di cosa bisogna tenere fondamentalmente conto per quanto riguarda la protezione dei dati durante la loro trasmissione?*

I dati relativi alla salute sono tutelati dalla *Legge federale sulla protezione dei dati (LPD)* e devono essere elaborati secondo i suoi principi. In caso di trattamento dei dati relativi alla salute contrario alla legge, le persone interessate possono promuovere un'azione civile (art. 15 comma 4 LPD). Questa possibilità affianca la denuncia ai sensi dell'art. 321 CP. Le persone e le istituzioni soggette all'obbligo di notifica sono tenute ad assicurare lo scambio di dati con i registri

dei tumori competenti in forma criptata. Ciò avviene, ad esempio, con il trasferimento di dati al registro dei tumori competente tramite il servizio HIN (Health Info Net). Le notifiche effettuate in forma cartacea soggiacciono al segreto postale di cui all'art. 321ter CP. Il compito di notificare i dati ai registri dei tumori può essere delegato a un'altra persona, ma ciò non implica il trasferimento della responsabilità. Le persone incaricate dell'esecuzione sono tenute a garantire il segreto professionale in ossequio alla legge sulla registrazione delle malattie tumorali (LRMT), di cui all'art. 29 LRMT. In caso di mancato rispetto del segreto professionale, si applicano gli art. 320 CP (Violazione del segreto d'ufficio) e/o art. 321bis CP (Segreto professionale nella ricerca sull'essere umano).

### *Solitamente, il numero AVS non fa parte della corrispondenza con il medico, ma dovrebbe essere trasmesso al registro dei tumori per un'identificazione univoca. La lettera del medico o altri documenti inoltrati a colleghi medici e al registro dei tumori possono contenere il numero AVS?*

La legge sulla registrazione delle malattie tumorali (LRMT), entrata definitivamente in vigore il 1° gennaio 2020, e l'ordinanza sulla registrazione delle malattie tumorali definiscono anche chi è soggetto all'obbligo di notifica, quali dati devono essere notificati, quali diritti hanno i pazienti (in particolare il diritto di opposizione), l'organizzazione dei registri cantonali dei tumori, del registro dei tumori pediatrici e del servizio nazionale di registrazione dei tumori, nonché i principi dell'elaborazione dei dati. L'art. 30 LRMT disciplina la notificazione dei dati e prevede che i soggetti responsabili per l'attuazione di questa legge a livello federale e cantonale, nonché le organizzazioni e persone di diritto pubblico o privato, possano scambiarsi dati personali qualora ciò sia necessario per l'adempimento dei compiti loro assegnati dalla medesima legge.

Se un documento è indirizzato al registro dei tumori in adempimento all'obbligo di notifica, ma allo stesso tempo ne viene inviata una copia ad altri medici che trattano il caso, riguardo alla comunicazione del numero AVS avvenuta in tale contesto, è possibile stabilire quanto segue: i fornitori di prestazioni sono autorizzati ai sensi dell'art. 83 della legge federale sull'assicurazione malattie ad utilizzare sistematicamente il numero AVS per l'adempimento dei propri compiti previsti per legge. In particolare, la fatturazione avviene regolarmente con l'indicazione del numero AVS. Se un documento destinato ad un altro medico, in originale o copia, contiene il numero d'assicurato AVS del paziente, non viene comunicato nulla di cui il destinatario non sia già a conoscenza o di cui non possa venire in qualunque momento a conoscenza. Pertanto, il numero AVS può essere contenuto in un documento destinato in

originale o copia ad un medico che tratta il caso. Diverso è il caso in cui vengono a conoscenza del documento in questione persone o istituzioni che non sono autorizzate all'utilizzo sistematico del numero AVS. In questo caso si applicano i principi generali del diritto di protezione dei dati. La comunicazione di dati personali, tra cui rientra anche il numero AVS, è consentita solo in presenza di motivi che la giustificano (come, ad esempio, il consenso del paziente).

## Finanziamento

*Si riceve una remunerazione per il tempo dedicato all'informazione dei pazienti riguardo alla registrazione dei tumori e alle notifiche per la registrazione?*

La legge sulla registrazione delle malattie tumorali è concepita in modo tale da limitare il più possibile gli oneri di chi è soggetto all'obbligo di notifica. Ad esempio, per la notifica dei dati al registro dei tumori è possibile inviare anche semplicemente i referti che in ogni caso devono essere emessi nell'ambito della consueta documentazione medica (ai sensi dell'art. 8, comma 2 ORMT). Il registro dei tumori si assume il compito di estrarre e codificare le informazioni rilevanti. La notifica può avvenire, ad es., tramite e-mail crittografata (HIN Mail) e occorre rispettare uno *standard di trasmissione elettronica*. È possibile che il sistema d'informazione del proprio ambulatorio offra un'interfaccia dedicata. Si prega di non dimenticare di fornire all'atto della notifica il numero d'assicurato (NAVS13), se disponibile, e la data in cui ha informato il paziente sulla registrazione del tumore (qualora ciò rientri nel Suo ambito di competenza).

Nel messaggio concernente la legge sulla registrazione dei tumori, sottoposto al Consiglio federale nell'autunno 2014 insieme alla richiesta di approvazione del disegno di legge federale, viene espressamente indicato che la notifica dei dati non viene indennizzata. Dopo la discussione del disegno della legge federale sulla registrazione delle malattie tumorali in Parlamento, la legge è stata approvata a marzo 2016 e, analogamente al relativo disegno di legge, non prevede alcun indennizzo per la notifica dei dati.

La motivazione può essere così riassunta:

- La notifica dei dati non viene indennizzata in quanto si tratta di dati che in ogni caso devono essere raccolti nell'ambito del trattamento clinico.
- Il servizio nazionale di registrazione dei tumori (SNRT) metterà inoltre a disposizione dei mezzi ausiliari per la raccolta e la trasmissione unitaria e standardizzata dei dati (art. 18 lett. a LRMT). Questa misura dovrebbe servire a ridurre ulteriormente l'onere per le persone e le istituzioni soggette all'obbligo di notifica.

- La crescente digitalizzazione della documentazione di dati riguardanti il decorso clinico che coinvolge le persone e le istituzioni soggette all'obbligo di notifica semplificherà in futuro ulteriormente la notifica e la trasmissione dei dati ai registri dei tumori.

Per conoscere la corretta attribuzione tariffaria degli oneri ambulatoriali in qualità di medico, poiché essa si riferisce all'applicazione della tariffa attuale o futura nell'ambito della struttura delle tariffe ambulatoriali attualmente in discussione, si consiglia di rivolgersi alla FMH. Ciò vale anche qualora si ritenga necessaria una nuova posizione tariffaria per gli oneri collegati alla LRMT. In qualità di associazione professionale, la FMH potrà sostenere tale richiesta nell'ambito delle trattative tariffarie, se lo riterrà opportuno. Se invece la FMH giudicherà adeguate le attuali posizioni tariffarie, avrà cura di informarLa sulla corretta procedura di fatturazione della Sua prestazione.

## Contatti per i notificanti

*Chi posso contattare in qualità di persona o istituzione soggetta all'obbligo di notifica?*

In caso di domande sulla LRMT o ORMT:  
Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP)  
(simone.bader@bag.admin.ch)

In caso di domande sulla struttura dei dati, sulle informazioni ai pazienti e sui diritti dei pazienti:  
Servizio nazionale di registrazione dei tumori (SNRT)  
(snrt@nicer.org)  
Registro dei tumori pediatrici  
(registrotumoripediatrici@ispm.unibe.ch)

In caso di domande sulla trasmissione dei dati:  
Registri cantonali dei tumori (indirizzi sul sito internet del SNRT)  
Registro dei tumori pediatrici  
(registrotumoripediatrici@ispm.unibe.ch)

## Corrispondenza:

Dr. Anita Feller, Epidemiologa  
Dr. Ulrich Wagner, Direttore SNRT & NICER  
Servizio nazionale di registrazione dei tumori (SNRT)  
c/o Università di Zurigo, Hirschengraben 82  
CH-8001 Zurigo  
snrt@nicer.org, <https://www.snrt.ch/>



»Umfassende Weiterbildung  
in Onkologie im Netzwerk  
mit internationalen Experten  
und Kollegen – für mich optimal!«

Susanne Gomm | Clinical Research Scientist und Masterstudentin

## Online-Weiterbildung „Advanced Oncology“

### Berufsbegleitend – Flexibel – International – Akkreditiert

Gesammeltes Fachwissen der Onkologie: Der Online-Weiterbildungs-Studiengang „Master Online Advanced Oncology“ vermittelt – neben aktuellen Therapieempfehlungen für Tumoren solider oder blutbildender Gewebe – grundlegende Kenntnisse der molekularen Ursachen. Onkologisch orientierte Betriebswirtschafts- und Managementlehre sowie ein persönliches Coaching runden die englischsprachige Weiterbildung ab. Während der Online-Lernphasen sind Sie räumlich und zeitlich unabhängig und teilen sich Ihre Lernzeit selbstbestimmt ein.

#### Mehr als 10 Jahre erfolgreiches Online-Learning-Konzept

- Lernen im eigenen Tempo, individuell und flexibel
- Netzwerken: 5 Workshop-Seminare mit internationalen Teilnehmern

Etwa 150 internationale Experten der Onkologie erwarten Sie zu diesen Themen:

- Aktuelle Therapiestandards
- Molekulare Diagnostik & Therapie
- Klinische Forschung
- BWL und Management
- Persönliches Coaching

Bewerben Sie sich bis 15. April 2021 | Beginn: Oktober | Studiendauer: 24 Monate





# Veränderungen im Anal- und Genitalbereich unter Onkologikatherapie

Dermatologisches Assessment

Cornelia Kern Fürer

Onkologika-induzierte Effloreszenzen sind klinisch signifikant und erfordern ein systematisches Management. Veränderungen «unter der Gürtellinie» im Anal- und Genitalbereich werden häufig erst dann thematisiert, wenn sich Betroffene stark eingeschränkt fühlen. Dies kann weitreichende Konsequenzen mit sich bringen. Entsprechend wichtig ist es, diese Hautläsionen frühzeitig zu erkennen.

Veränderungen im Anal- und Genitalbereich präsentieren sich beispielsweise in Form von Trockenheit, Juckreiz, Reizungen oder Entzündungen. Im klinischen Alltag erhalten diese Beschwerden häufig zu wenig Aufmerksamkeit. Sie sind jedoch bedeutsam, weil sie medizinische und psychosoziale Auswirkungen haben können [1]. Werden Effloreszenzen im Anal- und Genitalbereich nicht adäquat behandelt, können sie die Therapiedurchführung, die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten und deren Therapie-Adhärenz gefährden sowie zu erhöhten Behandlungskosten führen [2].

## Ursachen von analen und genitalen Reizungen

Die Ursachen analer und perianaler Veränderungen sind vielschichtig und nur teilweise therapie- oder krankheitsbedingt. So leiden etwa 5% der Bevölkerung zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr an Pruritus ani, wobei Männer viermal häufiger betroffen sind. Durch Trockenheit, mechanische oder chemische Reizung der Perianalhaut, übermässige oder auch mangelnde Intimhygiene kann relativ schnell ein chronisches Analekzem entstehen. Perianale Infektionen, insbesondere Mykosen, sind für bis zu 15% der Fälle von Pruritus ani verantwortlich, häufig in Zusammenhang mit einer systemischen Steroid- oder Antibiotikatherapie. Aber auch anorektale Erkrankungen wie Analfissuren, Hämorrhoiden, Kolorektal- oder Analkarzinom, psychologische Faktoren wie Angst, Stress oder Depression sowie Diagnosen wie Eisenmangelanämie, Hyperthyreose, Lymphome oder Leukämien können anale Reizungen auslösen [3-5].

Eine anale Mukositis kann unter zytostatischer, zielgerichteter oder immunonkologischer Therapie auftreten. Schmerzhafte Entzündungen im Analbereich gehen mit

einem erhöhten Risiko für systemische Infektionen einher. Die Pathophysiologie bei neueren Onkologika ist noch nicht abschliessend geklärt und auch das Erscheinungsbild unterscheidet sich von der Zytostatika-assoziierten Mukositis. Bei einer Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren kann es durch die Aktivierung des Immunsystems zu einer Immunantwort gegen das Normalgewebe und damit zu autoimmunen Arzneimittelreaktionen kommen. Eine Mukositis zeigt sich dann häufig in Form von lichenoiden Entzündungsinfiltraten [6, 7].

Von Trockenheit, Missempfindung, Schmerzen oder Juckreiz an der Genitalschleimhaut sind Frauen deutlich häufiger betroffen. Bei äusserer sexueller Stimulation oder der Penetration entstehen Schmerzen, die bis Tage später wahrnehmbar sein können. Genitale Beschwerden werden beispielsweise durch hormonelle Umstellungen, Kontaktallergie, eine übertriebene Intimhygiene, irritative Mechanismen bei Stuhl- und Harninkontinenz oder ungeeignete Materialien des Kontinenzschutzes ausgelöst. Bei onkologischen Therapien führen etwa Immun-Checkpoint-Inhibitoren nicht selten in den ersten Behandlungswochen zu generalisierten Ekzemen und Pruritus im Genitalbereich. Genitale Schleimhauttrockenheit erhöht das Risiko für Infektionskrankheiten und Beschwerden der Harnwege (Abb. 1-3).

## Die Rolle der Pflege

Ein effektives und effizientes Management dieser Veränderungen basiert auf systematischem Monitoring, frühzeitiger und massgeschneiderter Patienten- und Angehörigenedukation sowie individuellen, evidenzbasierten und zeitnah eingeleiteten Interventionen. Diese sollen gemeinsam mit den Patientinnen und Patienten festgelegt werden, um Häufigkeit und Schweregrad der Symptome zu reduzieren [8, 9]. Um eine an der Lebenswelt der Patientinnen und Patienten orientierte Betreuung gewährleisten zu können, benötigt es einen multidisziplinären Managementansatz von Onkologiepflegefachpersonen, Onkologinnen und Onkologen sowie situativ beigezogenen weiteren Fachpersonen [10, 11]. Pflegende übernehmen insbesondere beim Erfassen und Einschätzen



Abb. 1. Akutes atopisches Analekzem.



Abb 2. Irritativ-toxisches Analekzem mit Candida-Superinfektion.



Abb. 3. Analfissur unter Hochdosischemotherapie.

von Risikofaktoren und Veränderungen, in der Instruktion und Beratung zu präventiven und therapeutischen Interventionen sowie in der Begleitung und Unterstützung wichtige Aufgaben. Dafür benötigen die Pflegenden fachliche Kenntnisse und spezifische Kompetenzen. Deshalb bietet die Onkologiepflege Schweiz seit diesem Jahr den Weiterbildungslehrgang «Dermatologische Reaktionen in der Onkologiepflege» an.

### Beurteilung und Risikofaktoren

Vor dem Beginn einer Onkologikatherapie, die voraussichtlich unerwünschte Wirkungen an der Haut oder der Schleimhaut hervorruft, sollten der Haut- und Schleimhautzustand initial beurteilt und die individuellen Risikofaktoren eingeschätzt werden. Dazu dienen folgende Fragen:

- Risikofaktoren durch die Behandlung?
- Belastungsfaktoren für die Haut und Schleimhaut (mechanisch, chemisch oder thermisch)?
- Vorbestehende Symptome?
- Systemische Erkrankungen/Komorbiditäten mit Einfluss auf die Haut/Schleimhaut?
- Reduzierter Allgemein- und Ernährungszustand?
- Bisherige Haut- und Schleimhautpflege? Welche Pflegeprodukte werden angewendet?
- Bestehen Diarrhoe, Inkontinenz oder Kontaktallergien (z.B. auf Waschmittel, Hautpflegemittel, etc.)?

Während einer onkologischen Behandlung sollte der Zustand von Haut und Schleimhaut in regelmässigen Abständen überprüft werden. Im ambulanten Setting

werden perianale und genitale Symptome in erster Linie anamnestisch erhoben. Mittels symptomfokussierter Anamnese bzw. spezifischer Befragung werden die Beschwerden möglichst genau charakterisiert, um eine Diagnose zu stellen und das therapeutische Prozedere zu planen (Abb. 4) [12].

### Körperliche Untersuchung

Betroffene sprechen häufig erst dann über Probleme «unter der Gürtellinie», wenn der Leidensdruck zunimmt und Beschwerden bereits längere Zeit bestehen. Eine klinische Beurteilung des Anal- und Genitalbereichs durch das



Abb. 4. Charakterisierung des Symptoms nach Füessl & Middeke [12].

Behandlungsteam findet häufig erst bei ausgeprägten Beschwerden statt. Bei immunsupprimierten Patientinnen und Patienten sollten Symptome jedoch möglichst prompt abgeklärt werden, denn Infektionen erhöhen bei dieser Personengruppe Morbidität und Mortalität.

Die Inspektion des Anal- und Genitalbereichs ist im ambulanten Setting häufig anspruchsvoll, weil die notwendige Intimsphäre nur erschwert gewährleistet werden kann. Idealerweise findet die Untersuchung im Rahmen einer pflegerischen oder gemeinsamen ärztlichen Sprechstunde in einem separierten Untersuchungszimmer statt. Situativ sollte eine fachärztliche Diagnostik organisiert werden.

### Dokumentation mittels CTCAE-Skala

Die CTCAE-Klassifikation («Common Terminology Criteria for Adverse Events») ist eine interdisziplinär abgestimmte Systematik zur Erfassung, Beurteilung und Dokumentation von akuten unerwünschten Wirkungen in der Onkologie. Für jedes unerwünschte Ereignis wird der Schweregrad (1–5) eingeschätzt (Abb. 5). Die gemein-

same Verwendung dieser Kriterien durch Ärztinnen, Ärzte und Pflegende hilft, die Entwicklung von Symptomen zu dokumentieren und Interventionen an den Schweregrad anzupassen [14]. Dies dient der Verlaufsbeobachtung und der Evaluation des therapeutischen Vorgehens. Ergänzend ist es hilfreich, Interventionen in der Pflegedokumentation festzuhalten und dermatologische Veränderungen mittels Fotos zu protokollieren. Im ambulanten Bereich sollte bei jeder Konsultation eine Beurteilung stattfinden.

### Perspektive der Betroffenen: Erfassung mit PRO-CTCAE

Um die Sicht der Patientinnen resp. Patienten zu erfassen, wird der validierte Fragebogen «Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events» (PRO-CTCAE) empfohlen. Der CTCAE für das Behandlungsteam und der PRO-CTCAE für Patientinnen und Patienten ergänzen sich. Die Patienten-Selbsteinschätzung erfolgt parallel zur CTCAE-Dokumentation durch das Behandlungsteam. PRO-Fragebögen liefern zu-

SCHWEREGRAD DER DERMATOLOGISCHEN VERÄNDERUNG		Datum	Datum	Datum	Datum	Datum	Datum
S C H L E I M H A U T	TROCKENE NASENSCHLEIMHAUT						
	KEINE VERÄNDERUNG						
	SYMPTOME VORHANDEN:						
	ANALE MUKOSITIS						
	GRAD 0: Keine Veränderung						
	GRAD I: Asymptomatische oder milde Symptome; keine Intervention erforderlich						
	GRAD II: Moderate Symptome und Beeinträchtigung der iADL; medizinische Intervention angezeigt						
	GRAD III: Starke Symptome und Beeinträchtigung in der Selbstversorgung						
	GRAD IV: Lebensbedrohliche Verläufe → dringende Intervention indiziert						
	TROCKENHEIT/JUCKREIZ IM ANALBEREICH						
	KEINE VERÄNDERUNG						
	SYMPTOME VORHANDEN:						
	TROCKENHEIT/JUCKREIZ IM GENITALBEREICH						
	KEINE VERÄNDERUNG						
	SYMPTOME VORHANDEN:						
	VULVO-VAGINALE TROCKENHEIT						
	GRAD 0: Keine Veränderung						
	GRAD I: Milde vaginale Trockenheit ohne sexuelle Funktionsstörung						
	GRAD II: Moderate vaginale Trockenheit mit sexueller Funktionsstörung und häufigen Beschwerden (Pruritus und/oder Brennen)						
	GRAD III: Schwere vaginale Trockenheit, einhergehend mit Dyspareunie oder schweren Beschwerden (Pruritus und/oder Brennen)						

Abb. 5. Allgemeine Toxizitätskriterien zur systematischen Einteilung von unerwünschten Ereignissen, CTCAE v5.0 (Auszug aus dem Leitfaden «Dermatologische Reaktionen unter medikamentöser Tumorthherapie [13]).

sätzliche Informationen zu erkrankungsbedingten Symptomen, körperlichen Beeinträchtigungen, unerwünschten Wirkungen der Therapie und Auswirkungen auf die Lebensqualität [15]. Die PRO-Fragebögen werden durch Patientinnen und Patienten selbstständig ausgefüllt oder können für deren telefonische Befragung eingesetzt werden.

PRO-Fragebögen stehen online in 23 Sprachen zur Verfügung und können zielgruppenspezifisch erstellt werden (<https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/build.php>). Die **Abbildung 6** zeigt ein Beispiel eines individuell erstellten PRO-CTCAE-Fragebogens. Die Elemente lassen sich als Formular ausdrucken oder in das ePRO-System einfügen und digital ausfüllen. Die elektronische Selbsteinschätzung (ePRO-APP) ist für manche Betroffene bei heiklen Themen (wie etwa Veränderungen im Anal- und Genitalbereich) möglicherweise einfacher als das direkte Gespräch mit dem Behandlungsteam [16].

### Psychosoziale Belastung

Bei Effloreszenzen im Anal- und Genitalbereich ist oft nicht nur die physische Befindlichkeit beeinträchtigt, sondern die Beschwerden haben auch Auswirkungen auf das Selbstwertgefühl, das Körperbild, die wahrgenommene sexuelle Attraktivität, die Sexualfunktionen und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten. Die Belastung ist sehr unterschiedlich und kann von geringfügig bis quälend erlebt werden. Häufig sind die Veränderungen jedoch assoziiert mit Scham, Frustration, Peinlichkeit, Verärgert-Sein, Sich-Deprimiert-Fühlen und sozialem Rückzug [3, 4]. Entsprechend sollte bei allen Betroffenen eine angemessene psychosoziale Einschätzung stattfinden, um eine bedarfsgerechte Unterstützung und Beratung anbieten zu können.

Effloreszenzen im Anal- und Genitalbereich erschweren oder verunmöglichen den Geschlechtsverkehr. Daher sollte das Thema Sexualität im angemessenen Rahmen aktiv exploriert werden, um den Unterstützungsbedarf abzuklären und Hilfestellungen einleiten zu können. Ein separater Besprechungsraum wahrt die Intimsphäre.

Für das Distress-Screening eignet sich der Belastungsthermometer. Dieses Instrument steht als Online-Version zu Verfügung, wobei interessanterweise festgestellt wurde, dass Betroffene die Papierversion bevorzugen [17].

### Frühzeitige Patienten- und Angehörigenedukation

Um das Risiko für dermatologische Reaktionen zu minimieren, ist eine massgeschneiderte und frühzeitige Patienten- und Angehörigenedukation zu präventiven Interventionen entscheidend. Die Edukation basiert auf der klinischen Beurteilung und Einschätzung der individuellen Risikofaktoren sowie den Gewohnheiten der

Betroffenen [9]. Prävention und Behandlung dermatologischer Reaktionen sind jedoch nur möglich, wenn die Interventionen von den Patientinnen und Patienten verstanden und akzeptiert werden sowie anwendbar sind. Die Betroffenen sollen informiert werden, welche Effloreszenzen während der Behandlung zu erwarten sind und wie sie sich manifestieren können [18]. Schriftliche Unterlagen mit möglichst konkreten Informationen unterstützen die Edukation. Die Onkologiepflege Schweiz stellt eine Informationsbroschüre für betroffene oder interessierte Personen kostenlos zum Download zur Verfügung ([www.onkologiepflege.ch](http://www.onkologiepflege.ch)), ergänzend zu den Praxisempfehlungen «Dermatologische Reaktionen unter medikamentöser Tumorthherapie. Prävention und Interventionen» für Fachpersonen.

**NCI PRO-CTCAE™ ITEMS**  
Item Library Version 1.0  
German  
Form created on 11 May 2020

Während einer Krebstherapie können Patienten und Patientinnen verschiedene Symptome und Nebenwirkungen erfahren. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen, indem Sie die Antwort auswählen, die Ihre Erfahrung in den letzten sieben Tagen am besten beschreibt...

1. Während der letzten 7 Tage: Wie TROCKEN war Ihre Haut im SCHLIMMSTEN FALL?  
☐ Gar nicht   ☐ Ein wenig   ☐ Mäßig   ☐ Ziemlich   ☐ Sehr
2. Während der letzten 7 Tage: Wie STARK war IHR JUCKREIZ im SCHLIMMSTEN FALL?  
☐ Gar nicht   ☐ Ein wenig   ☐ Mäßig   ☐ Ziemlich   ☐ Sehr
3. Während der letzten 7 Tage: Wie STARK war Ihre SCHEIDENTROCKENHEIT im SCHLIMMSTEN FALL?  
☐ Gar nicht   ☐ Ein wenig   ☐ Mäßig   ☐ Ziemlich   ☐ Sehr

Haben Sie weitere Symptome, die Sie benennen möchten?  
☐ Ja   ☐ Nein

Bitte nennen Sie alle weiteren Symptome:

1. Während der letzten 7 Tage: Wie stark hatten Sie das Symptom im SCHLIMMSTEN FALL?  
☐ Gar nicht   ☐ Ein wenig   ☐ Mäßig   ☐ Ziemlich   ☐ Sehr
2. Während der letzten 7 Tage: Wie stark hatten Sie das Symptom im SCHLIMMSTEN FALL?  
☐ Gar nicht   ☐ Ein wenig   ☐ Mäßig   ☐ Ziemlich   ☐ Sehr
3. Während der letzten 7 Tage: Wie stark hatten Sie das Symptom im SCHLIMMSTEN FALL?  
☐ Gar nicht   ☐ Ein wenig   ☐ Mäßig   ☐ Ziemlich   ☐ Sehr
4. Während der letzten 7 Tage: Wie stark hatten Sie das Symptom im SCHLIMMSTEN FALL?  
☐ Gar nicht   ☐ Ein wenig   ☐ Mäßig   ☐ Ziemlich   ☐ Sehr
5. Während der letzten 7 Tage: Wie stark hatten Sie das Symptom im SCHLIMMSTEN FALL?  
☐ Gar nicht   ☐ Ein wenig   ☐ Mäßig   ☐ Ziemlich   ☐ Sehr

The PRO-CTCAE™ items and information herein were developed by the NATIONAL CANCER INSTITUTE at the NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, in Bethesda, Maryland, U.S.A. Use of the PRO-CTCAE™ is subject to NCI's Terms of Use.

Abb.6. Beispiel eines individuell erstellten PRO-CTCAE-Fragebogens.



## Literaturverzeichnis

1. Robert C, Soria JC, Spatz A, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 6: 491–500, 2005.
2. Borovicka JH, Calahan C, Gandhi M, et al. Economic burden of dermatologic adverse events induced by molecularly targeted cancer agents. *Arch Dermatol* 147: 1403–1409, 2011.
3. Altmeyer P & Bacharach-Buhles M. *Enzyklopädie der Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin*. Berlin, Heidelberg; Springer 2020. Online unter <https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/dermatologie/a-bis-z>
4. Fliegner M, Scotland H, Huber F & Beise U. *mediX Guideline Proktologie* 2019. Online unter [https://www.medix.ch/media/gl\\_proktologie\\_2019\\_19.4.19\\_mh\\_1.pdf](https://www.medix.ch/media/gl_proktologie_2019_19.4.19_mh_1.pdf)
5. Markell KW & Billingham R. Pruritus ani: etiology and management. *Surg Clin North Am* 90: 125–135, 2010.
6. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ & Herrstedt J. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 26 (Suppl 5):139–151, 2015.
7. Vigarios E, Epstein JB & Sibaud V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer* 25: 1713–1739, 2017. doi: 10.1007/s00520-017-3629-4.
8. Hammond-Thelin LA. Cutaneous Reactions Related to Systemic Immunomodulators and Targeted Therapeutics. *Dermatol Clin* 26: 121–159, 2008.
9. Hirsh V. Managing treatment-related adverse events associated with egfr tyrosinekinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol* 18: 126–138, 2011.
10. Matzka M, Stöhr D, Colditz A, et al. (2017). Skin toxicities and unmet supportive care needs of patients with cancer undergoing EGFR-inhibitor therapy. *Pflege* 30: 9–17, 2017.
11. Bernier J, Bonner J, Vermorken JB, et al. Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 19: 142–149, 2008.
12. Füessl H, Middeke M. *Duale Reihe Anamnese und Klinische Untersuchung* (6. Aufl.), Stuttgart; Thieme 2018.
13. Kern Fürer C & Wiedmer S. *Dermatologische Reaktionen und unerwünschte Wirkungen unter medikamentöser Antitumorthherapie*. (2. Aufl.). Kleinandelfingen: Onkologiepflege Schweiz 2019.
14. Lasic G, Kitzmantel M, Book K, et al. Häufigkeit und Verlauf der Nebenwirkungen bei onkologischen Patienten mit Chemotherapie – Pflegerische Erhebung und Dokumentation mittels der CTCAE-Skala. *Pflegewissenschaft und Pflegepraxis* 13: 219–223, 2010.
15. Basch E & Grandt D. Die Bedeutung der Behandlungserfahrungen für das Verständnis der Patientenperspektive. *Arzneimittelreport 2017 – Schriftreihe zur Gesundheitsanalyse* (Band 3, Berlin; Barmer 2018. Online unter <https://www.barmer.de/blob/125224/8fc95d4629571e3acd3524bed9b2d4cd/data/dl-3-basch.pdf>
16. LeBlanc T, Abernethy A. Patient-reported outcomes in cancer care — hearing the patient voice at greater volume. *Nat Rev Clin Oncol* 14: 763–772, 2017.
17. Dinkel A, Berg P, Pirker C, et al. Routine psychosocial distress screening in radiotherapy: implementation and evaluation of a computerised procedure. *Br J Cancer*, 103: 1489–1495, 2010.
18. Lacouture M & Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *Am J Clin Dermatol* 19 (Suppl 1): 31–39, 2018.

## Korrespondenz:

Cornelia Kern Fürer  
 Pflegeexpertin Netzwerk Onkologie  
 Entwicklung & Qualitätsmanagement Pflege  
 Kantonsspital St.Gallen  
 CH-9007 St.Gallen  
[cornelia.kernfuerer@kssg.ch](mailto:cornelia.kernfuerer@kssg.ch)

Detaillierte Programme: [www.onkologiepflege.ch](http://www.onkologiepflege.ch)

12	03.12.2020	Olten	<b>Hirnmetastasen und primäre Hirntumoren</b> ...wenn die komplexeste, uns bekannte Struktur des Universums betroffen ist
	03.12.2020	Olten	<b>Interprofessionelle Zusammenarbeit und gemeinsame Entscheidungsfindung</b> Aspekte der Kommunikation mit Patienten, Angehörigen und im Betreuungsteam
	03.12.2020	Luzern	<b>Führungsseminar</b> Mein Team in belastenden Zeiten führen
	04.12.2020	Zürich	<b>Netzwerk Onkologiepflege</b> Pflegeexpertinnen/-experten
	10. - 11.12.2020	Bern	<b>Zielgerichtete Therapien/Immunonkologie (2 Tage)</b> Target-Lernprogramm

## 2021

01	28. - 29.01.2021	Zürich	<b>Zielgerichtete Therapien/Immunonkologie (2 Tage)</b> Target-Lernprogramm
03	11.03.2021	Olten	<b>Mammakarzinom Basiskurs</b> Grundlagen für den Pflegealltag dieser komplexen Erkrankung
	11. - 12.03.   22. - 23.04. 11.06.   03.09.2021	Zürich	<b>Lehrgang Dermatologische Reaktionen Onkologiepflege</b>
	18.03.2021	Zürich	<b>Supportive Care 2</b> Schmerzen und Notfallsituationen in der Onkologie
	25.03.2021	Bern	<b>23. Schweizer Onkologiepflege Kongress</b> <b>23<sup>e</sup> Congrès Suisse des soins en oncologie</b>
04	29.04.2021	Zürich	<b>Supportive Care 3</b> Periphere Neuropathie, Schleimhauttoxizität sowie Qualität und Sicherheit in der
	21. - 22.04. + 05.05.2021	Olten	<b>Einführung für Pflegenden in das Fachgebiet Onkologie (3 Tage)</b> Basiswissen der onkologischen Behandlung und Pflege
05	06.05.2021	Zürich	<b>Adoleszente und junge Erwachsene mit Krebs</b> Eine Patientengruppe mit besonderen Bedürfnissen
	07.05.2021	Zürich	<b>Fachtagung Pädiatrie – Update Leukämie (Wiederholung)</b>
	20.05.2021	Zürich	<b>Hämatologische Tumoren I</b> Maligne Lymphome, Multiples Myelom, Stammzelltransplantation und Survivorship
06	10.06.2021	Olten	<b>Aufbaukurs Mammakarzinom</b> Themen zur Vertiefung
	17. - 18.06.2021	Zürich	<b>Zielgerichtete Therapien/Immunonkologie (2 Tage)</b> Target Lernprogramm
	17.06.2021	Zürich	<b>Supportive Care 4</b> Krebsassoziierte Fatigue & kognitive Dysfunktion, Lymphödem & Narben,
	24.06.2021	Zürich	<b>Gastrointestinale Tumoren I</b> Kolonrektale Tumoren und Magenkarzinom - Prävention Therapie, Nachsorge

Terminänderungen vorbehalten.

# 31. Ärzte-Fortbildungskurs in klinischer Hämato/Onkologie

18. – 20. Februar 2021

Kongresszentrum Einstein, St.Gallen/CH



Kantonsspital  
St.Gallen

**Kursinformation:** Dieser jährliche, intensive Fortbildungskurs ist für onkologisch und hämato-onkologisch tätige Kliniker konzipiert. Mit praxisrelevanten Referaten und interaktiven Meet-The-Expert-Sessions werden wichtige Themen aus der Hämato-Onkologie aufgegriffen.

**Kursleitung:** PD Dr. A. Omlin und Prof. Dr. Ch. Driessen, St.Gallen

**Wissenschaftliche Leitung:** Prof. Dr. J. Beyer, Bern, Prof. Dr. W. Eisterer, Klagenfurt/AT, Prof. Dr. O. Gautschi, Luzern, Prof. Dr. S. Gillesen, Bellinzona, Prof. Dr. U. Güller, Thun, Prof. Dr. J. Huober, St.Gallen, Prof. Dr. D. Koeberle, Basel, Prof. Dr. M. Manz, Zürich, Prof. Dr. A. Ochsenbein, Bern, Prof. Dr. L. Plasswilm, St.Gallen

**Frühbucherrabatt:** bis 20. Dezember 2020

**Online-Anmeldung:** ab Oktober 2020 unter [www.kssg.ch/klinische-onkologie](http://www.kssg.ch/klinische-onkologie)

**Akkreditierungen angefragt bei:** European CME, SGMO, SGIM, SRO, SGH-SSH, SGAIM

**Weitere Informationen auf:** [www.kssg.ch/klinische-onkologie](http://www.kssg.ch/klinische-onkologie)

## IELSG Clinical Trials with Open Accrual in Switzerland

Emanuele Zucca

International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG), Bellinzona, Switzerland

Here we provide a brief summary of the current status of the prospective international clinical trials, which are open at SAKK centers.

### Open Studies

#### **IELSG45 – Randomized phase II trial of fitness-and comorbidity-tailored treatment in elderly patients with newly diagnosed Primary CNS Lymphoma - FIORELLA Trial**

The objective of Part A of this trial is to compare the efficacy of a new maintenance treatment consisting of oral lenalidomide with the oral procarbazine maintenance currently in use in elderly ( $\geq 70$  years) patients with newly diagnosed PCNSL eligible to receive HD-MTX-based induction chemo-immunotherapy. For Part B, the aim is to evaluate the efficacy of concomitant chemo-immuno-radiotherapy administered as induction treatment, followed by temozolomide maintenance in elderly ( $\geq 70$  years) patients with newly diagnosed PCNSL not eligible to receive the induction treatment of Part A.

However, at present accrual is slower than expected; 31 patient have been enrolled out of the 208 needed.

The study is now open for accrual in Switzerland, Italy, Denmark and Finland. Israel is also joining this study.

Five Swiss sites are active in the IELSG45 protocol: Basel (Univesitätsspital, Basel), Bellinzona (IOSI), Bern (Inselspital), St. Gallen (Kantonsspital, St. Gallen) and Zurich (Univeritätsspital Zürich).

#### **IELSG47 – Phase II study of combination ibrutinib and rituximab in untreated marginal zone lymphomas - MALIBU Trial**

Aim of this study is to assess the safety and efficacy of the combination of rituximab and ibrutinib in EMZL patients and to explore its activity in SMZL and NMZL.

The study is currently recruiting in Belgium, France, Italy and Switzerland. Portugal will join the study later on this year. Accrual is good; at the end of August 42 patients (out of 160) have been included, showing a pace-rate of about 3–4 patients per month.

Five Swiss sites are open for accrual: Baden (Kantonsspital Baden), Bellinzona (IOSI), Bern (Inselspital), Geneva (Hôpitaux Universitaires Genève), Zurich (Univeritätsspital Zürich).

### Future Studies

#### **IELSG49 - Phase II trial of acalabrutinib in combination with tafasitamab in patients with previously treated marginal zone lymphomas (MZL)**

The aim of this study is to evaluate the safety and efficacy of the anti-CD19 monoclonal antibody tafasitamab in combination with the BTK inhibitor acalabrutinib in MZL patients.

The study will be opened in Austria, Italy and Switzerland by the end of 2020.

### Correspondence:

Prof. Dr. med. Emanuele Zucca  
International Extranodal Lymphoma  
Study Group (IELSG)  
Foundation for the  
Institute of Oncology Research (IOR)  
Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli  
CH-6500 Bellinzona  
ielsg@eoc.ch



## Late relapse in Hodgkin lymphoma

Ngwa Che Azinwi and Alden A. Moccia

Medical Oncology Clinic, Oncology Institute of Southern Switzerland (IOSI), 6500 Bellinzona

### Introduction

Outcomes for patients with Hodgkin's lymphoma (HL) have improved dramatically over the past half-century. Risk-adapted treatment with chemotherapy- and/or radiotherapy have been investigated over the past decades and yielded long-term remission and survival. Particularly among patients with a good prognosis, and treated with older treatment modalities, the number who died from treatment-related complications appeared to exceed the number who died from lymphoma [1]. As a result of this observation, a major focus was to reduce treatment intensity to avoid potential long-term toxicity, including second malignancies, organ damage, infertility, and impaired quality of life. Patients free of lymphoma for more than 5 years after initial diagnosis usually are considered cured, but late relapses (LR) or very LR of HL do occur. LR remain poorly understood, and largely rely on the underlying biology of the disease (classical HL vs. nodular lymphocyte predominant HL (NLPHL)) and might be observed more frequently in patients with early-stage disease and older patients [2].

Herein, we report 3 short cases of LR in HL patients.

### Cases presentation

#### Case 1

At age 22 years this young asymptomatic Caucasian female with an unremarkable past medical history noticed and reported a lump in her right supraclavicular region. A CT scan showed multiple enlarged nodes in the right supraclavicular, cervical, infraclavicular areas as well as dense tissue in the upper anterior mediastinum with a cranial-caudal extension of roughly 6 cm. An excisional biopsy of the right supraclavicular node was performed and final pathology reported nodular sclerosis classical HL. A whole-body PET/CT scan confirmed the above supradiaphragmatic nodal disease locations but also showed an FDG-avid right inguinal node, which was declared non-neoplastic after a biopsy. Bone marrow biopsy was negative for lymphoma; ESR and LDH were not elevated.

We concluded for an Ann Arbor stage IIA, early favorable according to German Hodgkin Study Group (GHSG) criteria, nodular sclerosis classical HL.

The patient was included in the GHSG's HD16 protocol and started on ABVD and then assigned to involved-field RT to the residual disease up to a dose of 20Gy (standard arm). A final PET/CT scan at 16 weeks after radiation showed CR.

The patient stayed in remission during follow up for 9 years until she noticed a new right supraclavicular lump around the end of August 2020. A new PET/CT scan showed extensive right-sided nodal supradiaphragmatic suspicious FDG activity accompanied by compressive phenomena on the right lung as well as infiltration of the right thoracic wall (Fig. 1). Needle biopsy and pathology confirmed relapse of HL with extensive sclerosis.

#### Case 2

This 62-year-old male patient was referred to our Institute in early 2018 after an abdominal CT scan showed enlarged lymph nodes along his left external iliac and inguinal chains. A diagnosis of lymphocyte-rich classical HL dated 1988 emerged from his past medical history with initial disease location in the right submandibular area. Our reconstruction is that after surgical staging back then (laparotomy/splenectomy, no record of a CT or PET scan) he was defined as stage IA and was treated exclusively with radiation therapy to the head and neck region with a total dose of 44Gy.

After the above-mentioned referral to our institute, we completed work-up with a nodal excisional biopsy (external iliac node) and a PET/CT scan. The biopsy was in keeping with NLPHL. The FDG-PET scan confirmed increasing FDG activity in the aforementioned infra diaphragmatic nodal stations. We opted for exclusive radiation therapy which was given to a dose of 36Gy to the right inguinal and external iliac areas, obtaining a CR at PET 16 weeks later (Deauville score 2).

To date, the patient is well and alive and there is no evidence of further relapse.

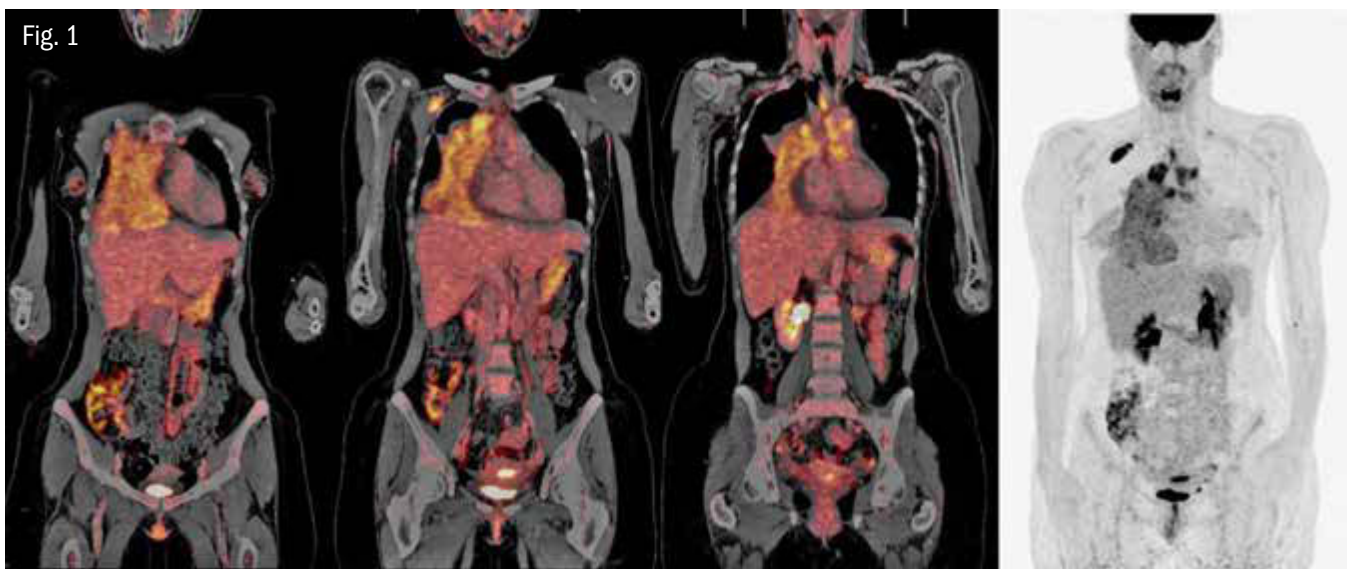


Fig. 1

### Case 3

This is the case of a 60-year-old male patient with a diagnosis of mixed cellularity classical HL in 1992, stage IVB with bone marrow and splenic involvement who was treated with alternating cycles of MOPP/ABVD for a total of 8 cycles in a different country and obtained a CR. He moved to Switzerland in 2013 and was referred to our Institute for the continuation of follow up. In December of the same year, he noticed and reported a lump in his left inguinal region. An excisional biopsy of this node revealed NLPHL, not the same lymphoma as the previous. An FDG-PET scan showed nodal disease locations above and below the diaphragm while a bone marrow biopsy confirmed lymphoma infiltration. The patient was asymptomatic and he was started on ABVD plus rituximab (adjusting the dose of the anthracycline considering his previous therapy). We were able to complete 4 cycles of ABVD, though the last cycle was complicated by *Pneumocystis pneumonia*. Weekly rituximab was suspended after 3 doses due to the appearance of generalized edema in the absence of possible compressive, cardiogenic, hepatic, or renal causes. The edema has since resolved. An FDG-PET scan at 8 weeks confirmed a CR and to date there is no evidence of disease relapse.

### Discussion

The majority of HL patients who achieve a complete remission with induction therapy are cured of their disease. When recurrences do occur, most arise within the first 5 years. Recurrences of HL 5 years after the initial therapy are rare. It remains unclear whether these late events are true relapses or new primary HL occurrences in predisposed patients. Very few studies have specifically addressed the clinical characteristics of patients with HL and a LR. One of the first reports on

LRs among patients treated for HD was published by Kanofsky et al. in 1981 who reported that 6% of their patients relapsed at least 3 years after the completion of initial therapy [3]. In 1985, Herman et al. reported that the actuarial risk of relapse after a 3-year disease-free interval was 13% [4]. The occurrence of LR was significantly related to stage I disease and the nodular sclerosis histologic subtype. More than two decades ago, an analysis from the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) described the characteristics and outcome of patients who had LR, which was defined as relapses that occurred 5 or more years after initial treatment start [5]. Thirty-seven (3.5%) out of 1,082 adult patients with early clinical stage Hodgkin's disease enrolled on 3 consecutive EORTC protocols (H1, H2, and H5 trials) from 1964 to 1981 presented with a LR. Incidence of LR significantly correlated with male sex, B symptoms, mediastinal involvement, and treatment modality. Salvage treatment induced a complete response in 27 patients (79%) and a prolonged complete remission in 24 patients (71%). Cumulative incidences of relapse rose in a linear fashion, with estimates of 8.3% at 15 years after first diagnosis. Interestingly, similar overall survival rates were observed for late relapsing (72%) and non relapsing patients (75%). Particularly noteworthy was the increased incidence of LR observed with more recent EORTC protocols and possibly attributed to the more-tailored approach in the H5 trial, where 198 patients, with favorable (age  $\leq 40$ , ESR  $\leq 70$ , LP/NS, Stage I or Stage II without mediastinal involvement), were randomized to receive mantle radiation therapy 40Gy versus mantle RT + para-aortic RT (T11-L4) 40Gy [6].

In contrast to this finding, a more recent analysis conducted by the German Hodgkin Study Group (GHSG) on patients treated in the HD7 to HD12 trials did not show any differences in the incidence between study generations that

incorporated even less-intensive therapies, but patients with early-stage favorable HL, older at first diagnosis, or male were found to be at an increased risk for LR by multivariable analysis [2]. OS from the first diagnosis was worse after LR compared with nonrelapse survivors (10-year estimate, 95.8% vs. 86.1%; hazard ratio, 2.5; 95% CI, 1.7 to 3.5;  $P = .001$ ), but was better compared with 466 patients with earlier relapse. The authors hypothesized that the higher frequency of LR after early-stage favorable HL (as in *case 1*) may reflect the lower-intensity induction therapy or the presence of occult advanced disease sites not identified at initial staging. In case 1, our patient was randomized to the standard arm of the HD16 protocol [7], where patients were treated with 2 cycles of ABVD followed by 20Gy involved-field radiation therapy.

From the biological point of view, it remains unclear whether LR should be considered a relapse of the original disease or a second HL. In an important trial conducted by the Basel Group, the authors provided strong evidence that not all cases of recurrent HL are true clonal relapses of the original malignant clone by evaluating the clonal relationship of recurrent HL at the genetic level [8]. Interestingly, 6 patients presenting with late relapses were clonally unrelated, with a change of phenotype in two cases and a change of EBV association in one case. From the clinical point of view, the question is whether less intensive treatment might be justifiable in «recurrent» clonally unrelated HL. In a large retrospective study conducted by the GHSG and evaluating the disease and treatment characteristics of early-stage HL patients relapsing after initial remission with first-line treatment, the majority of relapsed patients (49%) appeared to be treated with chemotherapy regimens such as BEACOPP instead of the usually recommended ASCT (41%) as standard second-line treatment. Interestingly, the authors did not observe a significant difference in the efficacy of chemotherapy vs. ASCT (HR=0.7 for second PFS, 95%-CI= 0.3-1.6;  $P=0.39$ ) [9]. While ASCT continues to be considered the standard for patients with a relapse of HL, chemotherapy may constitute a reasonable therapeutic option and a potential alternative to ASCT in selected patients with a relapse after initial treatment for early stage HL.

We believe different considerations should be made for patients with NLPHL. NLPHL is a rare lymphoma entity accounting for ~5% of all Hodgkin lymphoma cases. The clinical course is rather indolent, and patients usually are diagnosed in early stages. The prognosis of early-stage NLPHL is excellent, with progression-free survival and OS rates exceeding 90% after IF-RT alone (stage IA) or combined modality treatment. In contrast, patients with advanced disease at diagnosis tend to relapse continuously over decades either with NLPHL histology or with histological transformation into aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) despite more aggressive first-line treatment. It is less surpris-

ing in this regard, to see patients with this particular lymphoma subtype presenting with late recurrences. This was well illustrated in cases 2 and 3. In patients with histologically confirmed recurrence of NLPHL, different treatment approaches, including conventional chemotherapy with or without a single-agent anti-CD20 antibody, optionally followed by RT and high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation (ASCT) have been shown to be active. There is no standard treatment for NLPHL patients who relapse with histological transformation into an aggressive B-cell NHL. Patients already treated with chemotherapy as part of their NLPHL treatment usually are candidates for high-dose chemotherapy followed by ASCT.

In conclusion, we have presented 3 rare cases of HL patients presenting with a late relapse and we have highlighted the fact that besides therapy-associated adverse effects, long-term survivors after initially successful therapy for HL are at an increased risk of recurrence of disease compared with the general population.

## Bibliography

1. Armitage JO. Early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 363: 653-662, 2010.
2. Bröckelmann PJ, Goergen H, Kohnhorst C, et al. Late Relapse of Classical Hodgkin Lymphoma: An Analysis of the German Hodgkin Study Group HD7 to HD12 Trials. *J Clin Oncol* 35: 1444-1450, 2017.
3. Kanofsky JR, Golomb HM, Vardiman JE, Sweet DL, Ultmann JE. Late relapses in Hodgkin disease. *Am J Hematol* 10: 31-36, 1981.
4. Herman TS, Hoppe RT, Donaldson SS, Cox RS, Rosenberg SA, Kaplan HS. Late relapse among patients treated for Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 102: 292-297, 1985.
5. Bodis S, Henry-Amar M, Bosq J, Burgers JM, Mellink WA, Dietrich PY, et al. Late relapse in early-stage Hodgkin's disease patients enrolled on European Organization for Research and Treatment of Cancer protocols. *J Clin Oncol* 11: 225-232, 1993.
6. Carde P, Burgers JM, Henry-Amar M, et al. Clinical stages I and II Hodgkin's disease: a specifically tailored therapy according to prognostic factors. *J Clin Oncol* 6: 239-252, 1988.
7. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 37: 2835-2845, 2019.
8. Obermann EC, Mueller N, Rufe A, Menter T, Mueller-Garmvoelgyi E, Cathomas G, et al. Clonal relationship of classical hodgkin lymphoma and its recurrences. *Clin Cancer Res* 17: 5268-5274, 2011.
9. Bröckelmann PJ, Müller H, Guhl T, et al. Relapse after Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Disease Characteristics and Outcomes with Conventional or High-Dose Chemotherapy. *J Clin Oncol*, IN PRESS.

## Correspondence:

Dr. med. Alden A. Moccia  
Oncology Institut of Southern Switzerland (IOSI)  
CH-6500 Bellinzona  
alden.moccia@eoc.ch



Jetzt anmelden

# PALLIATIVE CARE BEI ONKOLOGISCHEN PATIENTEN

Kompetenz und Passion

22. – 24. April 2021, Kartause Ittingen/Schweiz

Save the Date

# ONKOLOGIE-PFLEGE FORTBILDUNG

Kompetenz und Passion

2. – 3. September 2021, St. Gallen/Schweiz

Save the Date

# 9. INTERDISZIPLINÄRES PROSTATAKARZINOM-SYMPOSIUM

18. November 2021, St. Gallen/Schweiz



# AUTORENHINWEISE

Liebe Autorin, lieber Autor

Wir freuen uns, dass Sie einen Artikel für unsere Zeitschrift verfassen und bitten Sie, beim Schreiben Ihres Manuskripts folgende Hinweise zu beachten:

## Manuskript

- Format**
- Word-Dokument unformatiert [Schwerpunkt- und Spezialartikel max. 15'000 Zeichen inkl. Leerzeichen; Krebs(forschungs)zentren und Fallbesprechungen max. 20'000 Zeichen inkl. Leerzeichen], ohne Bilder, Tabellen oder Graphiken
  - Bilder, Tabellen, Graphiken in separaten Dateien
  - Anschrift mit Titel, Postadresse, E-Mail- und Telefonverbindung des Autors
- Aufbau**
- Dachzeile und Überschrift
  - Einleitung (kurze Zusammenfassung des Artikels von max. 500 Zeichen inkl. Leerzeichen)
  - Text mit Zwischentiteln
  - Schlussfolgerung/Fazit
- Illustration**
- Normalerweise nicht mehr als 2 aussagekräftige Abbildungen und/oder Tabellen als separate Original-Dateien
- Literatur**
- Referenzen (max. 30) werden in Reihenfolge der Zitierung im Text arabisch nummeriert, in eckige Klammern gesetzt, z. B. [1], und am Ende des Manuskripts in einer Liste aufgeführt, z. B. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, et al. A MALT lymphoma prognostic index. Blood 130: 1409-1417, 2017.
- Abgabe**
- Das Manuskript bitte per E-Mail an [sabina.briner@sakk.ch](mailto:sabina.briner@sakk.ch) senden.

## Gut-zum-Druck

Nach Revision und Setzen des Manuskripts erhalten Sie Ihren Artikel zur Durchsicht und Freigabe.

## Zu beachten

- Für besondere Anliegen wenden Sie sich bitte direkt an die Redaktion an [sabina.briner@sakk.ch](mailto:sabina.briner@sakk.ch)
- Bei Verzögerungen oder Unklarheiten bitten wir Sie, uns so früh wie möglich zu informieren.

Wir freuen uns auf eine gute Zusammenarbeit!

# AGENDA

## 2020

11.-13.12.

### ONLINE EVENT

#### ESO Masterclass in Neuro-Oncology: Multidisciplinary Management of Adult Brain Tumours

European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, 6500 Bellinzona, Switzerland

[lricchetti@eso.net](mailto:lricchetti@eso.net), [www.eso.net](http://www.eso.net)

## 2021

16.-17.01.

Pre-Recorded Session: from 1 December 2020 – Live Sessions: 16-17 January 2021

### ONLINE EVENT: 5<sup>th</sup> ESO-ESMO-RCE Clinical Update on Rare Adult Solid Cancers

European School of Oncology, Via Turati, 23, 20121 Milan, Italy, [mfregonese@eso.net](mailto:mfregonese@eso.net), [www.eso.net](http://www.eso.net)

05.-07.02.

Bellinzona, CH

### LYFE - Lymphoma Forum of Excellence «What's new in lymphoid neoplasias?»

[sarahjane.ortelligiannakis@eoc.ch](mailto:sarahjane.ortelligiannakis@eoc.ch), [www.lymphomaforum.ch](http://www.lymphomaforum.ch)

18.-20.02.

St. Gallen, CH

### 31. Ärzte-Fortbildungskurs in klinischer Hämato/Onkologie, Kongresszentrum Einstein

[gabi.laesser@kssg.ch](mailto:gabi.laesser@kssg.ch), [www.kssg.ch/klinische-onkologie](http://www.kssg.ch/klinische-onkologie)

17.-20.03.

Vienna, A

### 17<sup>th</sup> St. Gallen International Breast Cancer Conference 2021

Informationen: St. Gallen Oncology Conferences (SONK), Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso)

9006 St. Gallen, [info@oncoconferences.ch](mailto:info@oncoconferences.ch), [www.sg-bcc.org](http://www.sg-bcc.org)

25.03.

Bern

### 23. Schweizer Onkologiepflege Kongress / 23<sup>e</sup> Congrès Suisse des soins en oncologie

[www.onkologiepflege.ch](http://www.onkologiepflege.ch), [www.soinsoncologiesuisse.ch](http://www.soinsoncologiesuisse.ch), [www.cureoncologie.ch](http://www.cureoncologie.ch)

22.-24.04.

Warth, CH

### Palliative Care bei onkologischen Patienten, Kartause Ittingen

Informationen: St. Gallen Oncology Conferences (SONK), Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso)

9006 St. Gallen, [info@oncoconferences.ch](mailto:info@oncoconferences.ch), [www.oncoconferences.ch](http://www.oncoconferences.ch)

05.-07.05.

Zürich, CH

### SAKK Semi-Annual Meeting

[www.sakk.ch](http://www.sakk.ch)

15.-19.06.

Lugano, CH

### 16<sup>th</sup> International Conference on Malignant Lymphoma (ICML)

Information: ICML Secretariat, Foundation for the Institute of Oncology Research (IOR)

Via Vela 6, CH-Bellinzona, [info@icml.ch](mailto:info@icml.ch)

02.-03.09.

St. Gallen, CH

### Onkologie-Pflege Fortbildung

Informationen: St. Gallen Oncology Conferences (SONK), Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso)

9006 St. Gallen, [info@oncoconferences.ch](mailto:info@oncoconferences.ch), [www.oncoconferences.ch](http://www.oncoconferences.ch)

18.11.

St. Gallen, CH

### 9. Interdisziplinäres Prostatakarzinom-Symposium

Informationen: St. Gallen Oncology Conferences (SONK), Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso)

9006 St. Gallen, [info@oncoconferences.ch](mailto:info@oncoconferences.ch), [www.oncoconferences.ch](http://www.oncoconferences.ch)